



# Optimisation de la technique de dissection sous muqueuse à l'aide d'un bistouri à jet d'eau haute-pression pulsée pour le traitement endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif

Mathieu Pioche

## ► To cite this version:

Mathieu Pioche. Optimisation de la technique de dissection sous muqueuse à l'aide d'un bistouri à jet d'eau haute-pression pulsée pour le traitement endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif. Ingénierie biomédicale. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10166 . tel-01319908

**HAL Id: tel-01319908**

**<https://theses.hal.science/tel-01319908>**

Submitted on 23 May 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre 166-2015



Année 2015

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole doctorale interdisciplinaire Sciences-Santé

DIPLOME DE DOCTORAT :

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 24 septembre 2015

Par

Mathieu PIOCHE

Optimisation de la technique de dissection sous muqueuse à l'aide  
d'un bistouri à jet d'eau haute-pression pulsée pour le traitement  
endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif.

Directeur de thèse : Professeur Thierry PONCHON

Co-directeur : monsieur Cyril LAFON

Jury :

Professeur Marc BARTHET Professeur des universités, Aix Marseille, *Rapporteur*  
Professeur Frédéric PRAT Professeur des universités, Paris Cochin, *Rapporteur*  
Professeur Pierre DEPREZ Professeur des universités, Université catholique de Louvain  
Professeur Thierry PONCHON Professeur des universités, UCBL, Lyon 1  
Monsieur Cyril LAFON Directeur de recherche INSERM

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie  
Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

**M. François-Noël GILLY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles  
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en  
Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et  
Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

---

## RESUME en français

Dans cette thèse, nous avons travaillé sur les différents versants de la technique de dissection sous-muqueuse et les problèmes que pose ce geste quasi chirurgical dans des unités d'endoscopie initialement médicales.

Tout d'abord, nous avons travaillé sur la formation à la technique en développant un modèle d'apprentissage sur colon de bovin plus adapté à la situation européenne où les lésions colo-rectales sont les plus fréquentes. Ce modèle de rectum de bovin, simple à trouver et à préparer permet une formation dans des conditions plus proches de la paroi colique humaine que celles offertes par l'estomac de cochon. Un travail à plus grande échelle évaluant les bénéfices d'une aide à l'apprentissage par un logiciel interactif dédié mené sur ce modèle avec 37 étudiants français et japonais est en cours d'analyse et sera publié prochainement.

Ensuite, nous avons réfléchi à la stratégie de la procédure pour la rendre plus simple en évaluant précocement la technique du tunnel pour la dissection des lésions œsophagiennes. Cette stratégie permet de maintenir une traction sur les bords lésionnels et nous offrent une sorte de triangulation en élargissant physiquement la zone de travail. Cette stratégie est devenue un standard pour les résections œsophagiennes dans de nombreuses équipes.

Enfin, nous avons travaillé conjointement avec la société Nestis® au développement d'un outil permettant d'optimiser la procédure de dissection sous-muqueuse en associant les bénéfices des bistouris bi fonction (injectant et coupant avec le même outil), de la haute pression pulsée et des solutions macromoléculaires visqueuses. Le système Nestis® permet pour la première fois cette association et a démontré son intérêt en termes de sécurité et de performance par rapport à la méthode classique utilisant l'aiguille et un bistouri électrique conventionnel. Avec cet outil bi fonction, il n'est plus nécessaire de changer d'instrument puisque toutes les étapes de la procédure sont désormais réalisées avec un seul et même outil. D'autres projets sont déjà prévus avec ce matériel pour étudier ses bénéfices et sa sécurité en dissection colique humaine qui est réputée comme la plus difficile compte tenu de la finesse de la paroi. Enfin, ce matériel offre la possibilité d'injecter sous pression des principes actifs qui pourrait dans le futur permettre de prévenir la survenue de sténoses œsophagiennes ou diriger la cicatrisation. Nous avons ainsi travaillé avec la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot pour stabiliser la solution macromoléculaires de mélange de glycérol pour permettre son utilisation en pratique quotidienne.

---

## TITRE en anglais

Endoscopic submucosal dissection optimizations using a water jet system with high pulsed pressure for the endoscopic treatment of superficial tumors in the digestive tract.

---

## RESUME en anglais

First of all, we worked on the training for unexperienced operators by developing a bovine colon model more adapted to the European situation where colo-rectal lesions are the most common. This model of rectum from bovine, easy to find and to prepare allows training in conditions most close to the human colonic wall than those offered by the pig stomach. Furthermore, such models allows to teach the initial skills but avoiding the risk of adverse events for the first procedures in humans. A future work evaluating the benefits of a learning support by a dedicated interactive software on this model with 37 french and Japanese students is now being analyzed and will be reported soon.

Then we thought about the strategy of the procedure in order to make it more simple using the tunnel technique to perform ESD for the esophageal lesions. This strategy helps to maintain traction on the edges and offers a sort of triangulation physically expanding the working space. This strategy has become a standard for esophageal resections in many teams and we still work to improve its efficacy.

Finally, we worked jointly with Nestis® Company to develop a tool to optimize the submucosal dissection procedure by combining the benefits of the catheters bi function (injecting and cutting with the same tool), but adding high pulsed pressure and capability to inject viscous macromolecular solutions. The Nestis® system allows for the first time this association and demonstrated his interest in terms of security and performance compared with the conventional method using the needle and a conventional electrocautery device. With this bi function tool, it is not necessary to change instrument frequently since all stages of the procedure are now done with a single device. Other projects are already included with this material to explore its benefits and its safety in human colonic dissection that is deemed as the most difficult due to the thinner wall. Finally, this material offers the possibility to inject pressurized active drugs which could be used in the future to prevent the occurrence of esophageal strictures or to direct healing. We also worked with the hospital Edouard Herriot pharmacy to stabilize the solution glycerol mix to allow its use in daily practice in our unit.

---

## DISCIPLINE

Ingénierie biologique et médicale, Biotechnologie

---

## MOTS-CLES

Endoscopic submucosal dissection, high pressure injection, bi-function tool, En Bloc curative resection, viscous macromolecular solutions, learning of the technique.

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Thérapies et Applications Ultrasonores (LabTAU INSERM U1032) LabTAU  
INSERM U1032 151 Cours Albert Thomas 69424 Lyon Cedex 03

## **Remerciements :**

A Clémentine, mon agrume, merci de me soutenir au quotidien, et de supporter avec ferveur toutes les présentations sur le petit pont et le coussin sous-muqueux. Et puis par dessus tout merci de me rendre heureux chaque jour ! Aishiteru... J'aurais besoin de 35 autres pages au moins pour te raconter tout ça sans en oublier.

A Pierre-Antoine, bravo frérot, j'avais prévenu mais tu vas tellement vite en besogne ! N'oublie pas de t'arrêter de temps en temps, même si je ne suis pas le mieux placé pour te conseiller ! J'espère que tu t'épanouiras dans cette année à Pasteur loin de Clermont et d'Aurélié. En tout cas, je passerai te voir aussi souvent que possible pour te soutenir un peu !

A mes parents, bien sur, merci pour tout ce que vous nous avez transmis et pour votre soutien sans faille, nous ne serions rien sans cet accompagnement permanent !

A monsieur Ponchon, merci de m'avoir trouvé ce sujet qui m'allait comme un gant, avec beaucoup d'endoscopie et cet outil innovant. Je vous remercie aussi pour ce que vous nous permettez d'apprendre par le recrutement du service et ce malgré le peu de temps où l'on profite concrètement de votre expérience.

Aux professeurs Barthet, Prat et Déprez, pour le temps et l'attention accordés à mon travail et ma soutenance mais aussi pour leur accompagnement dans ces différentes étapes.

A Christian Pinset, Olivier Berthet (et Nicolas Gonon) pour toutes les aventures Nestis y compris les plus mouvementées, les voyages mais aussi les résultats probants de ce matériel pour nos patients. Merci également d'avoir maintenu une amitié au delà de l'expérience professionnelle et de m'avoir beaucoup fait partager vos réflexions sur de nombreux sujets professionnels et personnels. Cette aventure m'a permis de toucher au versant ingénierie du développement et de l'évaluation d'un matériel d'endoscopie et je vous en remercie beaucoup !

A Cyril Lafon pour les conseils avisés et le soutien pour la thèse ! Je ne comprends pas comment un gars aussi sensé, ancien étudiant Clermontois, peut rester impassible aux charmes de l'ASM...

A Vincent Lépilliez pour les publications cadeaux comme le tunnel, merci aussi de nous avoir montré du gros niveau de dissection à la française... Nous ne devons pas rougir je crois !

A l'équipe du pavillon H puis L, merci pour ce travail d'équipe au quotidien !

A l'équipe de l'INSERM U1032, bien que je ne passe pas aussi souvent que je le voudrais pour travailler au sein du laboratoire.

## **Sommaire:**

- 1 Cancers digestifs : épidémiologie, carcinogenèse, stadification, principes de traitement, traitement endoscopique**
  - 1.1 Epidémiologie**
  - 1.2 Anatomie et carcinogenèse**
  - 1.3 Principes de traitement**
    - 1.3.1 Estimation des stades TNM des lésions (stadification)**
    - 1.3.2 Résection endoscopique de lésions superficielles**
  - 1.4 Indications de l'ESD de nos jours**
    - 1.4.1 Œsophage**
    - 1.4.2 Estomac**
    - 1.4.3 Duodénum**
    - 1.4.4 Colon-rectum**
    - 1.4.5 Lésions sous-muqueuses**
  - 1.5 Perspectives de l'ESD en Asie et en Europe**
- 2 Le système Nestis Enki II : développement, optimisation et évaluation**
  - 2.1 Le système Nestis**
    - 2.1.1 Histoire**
    - 2.1.2 Présentation du matériel Nestis Enki II**
  - 2.2 Résultats des bistouris bi-fonction injectant du sérum physiologique**
  - 2.3 Première expérience humaine**
  - 2.4 Injection de solutions visqueuses macromoléculaires**
    - 2.4.1 Intérêt des solutions visqueuses**
    - 2.4.2 Capacité d'injection du système Nestis**
  - 2.5 Optimisation du bistouri et de la machine**
    - 2.5.1 Evaluation des limites du système et corrections apportées**
      - 2.5.1.1 Lenteur de la coupe électrique**
        - 2.5.1.1.1 Test de mesure**
        - 2.5.1.1.2 Evolutions apportées**
      - 2.5.1.2 Ouverture de l'électrode en conditions de rétrovision**
        - 2.5.1.2.1 Test pratiqué :**
      - 2.5.1.3 Souplesse du cathéter et mobilité de l'endoscope**
        - 2.5.1.3.1 Confrontation aux autres bistouris**
      - 2.5.1.4 Obstruction du cathéter en conditions hémorragiques :**
        - 2.5.1.4.1 Test pratiqué**
      - 2.5.1.5 Bullage des solutions injectées**
        - 2.5.1.5.1 Propres à certaines solutions**
        - 2.5.1.5.2 Lié à la position de la poche dans la machine**
      - 2.5.1.6 Interface peu intuitive de la machine**
- 3 Faciliter la formation à la dissection sous-muqueuse**
  - 3.1 Justification d'une formation dédiée à la dissection sous-muqueuse**
  - 3.2 Modèle de colon de bovin**
- 4 Optimisation de la stratégie de procédure**
  - 4.1 Technique du tunnel**

## **Annexes :**

**Annexe 1 :** Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin J-C, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy*. 2013 Oct 28;

**Annexe 2 :** Mathieu Pioche, Jérôme Rivory. Please provide us a reasonable definition for the curative R0 resection in Barrett's esophagus neoplasia, which one should we choose? *Endoscopy International Open*. 2015.

**Annexe 3 : Article Non encore accepté.** Pioche M, Rivory J. Prevention of esophageal stenosis after large ESD : Is there a better way to use steroids ? *Endoscopy international Open* 2015 feb.

**Annexe 4 :** Ciocîrlan M, Pioche M, Lepilliez V, Gonon N, Roume R, Noel G, et al. The ENKI-2 water-jet system versus Dual Knife for endoscopic submucosal dissection of colorectal lesions: a randomized comparative animal study. *Endoscopy*. 2014 Feb;46(2):139–43.

**Annexe 5 : Article non encore accepté.** Pioche M, Lépilliez v, Ciocîrlan M, Rivory J, Miaglia C, Hervieu V, Poncet G, Valette PJ, Saurin JC, Ponchon T. Endoscopic sub-mucosal dissection with the Nestis® jet injector system with a bifunctional catheter: first prospective clinical trial. Submitted to *Surgical Endoscopy*.

**Annexe 6 :** M.L. Tall, D. Salmon, E. Diouf, J. Draï, S. Filali, V. Lépilliez, M. Pioche, D. Laleye, C. Dhelens, T. Ponchon, C. Pivot, F. Pirot. Validation du procédé aseptique et étude de stabilité d'une préparation injectable de fructose (5 %)-glycérol (10 %) dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique portant sur le traitement curatif endoscopique des lésions néoplasiques épithéliales précoces du tube digestif. *Ann Pharm Fr*. 2014 Oct;

**Annexe 7 :** Pioche M, Ciocirlan M, Lépilliez V, Salmon D, Mais L, Guillaud O, et al. High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on ex vivo pig stomachs. *Surg Endosc*. 2014 May;28(5):1742–7.

**Annexe 8 :** Pioche M, Lépilliez V, Déprez P, Giovannini M, Caillol F, Piessevaux H, Rivory J, Guillaud O, Ciocîrlan M, Salmon D, Lienhart I, Lafon C, Saurin JC, Ponchon T. High pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection (ESD): first clinical experience. *Endoscopy international open* 2015, In press.

**Annexe 9 :** Pioche M, Rivory J, Aguero-Garcete G, Guillaud O, O'Brien M, Lafon C, et al. New isolated bovine colon model dedicated to colonic ESD hands-on training: development and first evaluation. *Surg Endosc*. 2015 Jan 13;

# **1 Cancers digestifs : épidémiologie, carcinogenèse, stadification, principes de traitement, traitement endoscopique**

## **1.1 Epidémiologie**

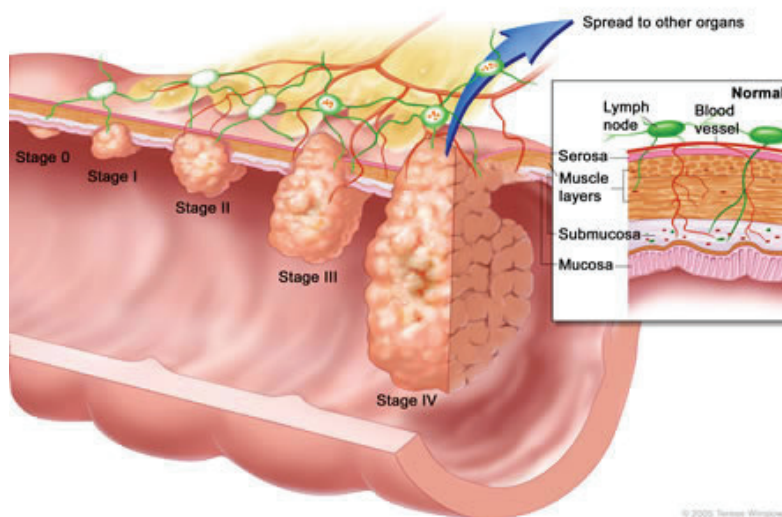
Les cancers du tube digestif concernent principalement l'œsophage, l'estomac, le côlon et le rectum, avec une incidence beaucoup plus faible des cancers du duodénum et du grêle. Pour ces cancers, les chiffres de l'incidence et la mortalité estimées pour 2011 en France sont<sup>1</sup> :

- 4280 nouveaux cas et 3440 décès pour le cancer de l'œsophage
- 6440 nouveaux cas et 4430 décès pour le cancer de l'estomac et
- 40500 nouveaux cas et 17500 décès pour le cancer colorectal.

## **1.2 Anatomie et carcinogenèse**

La paroi du tube digestif (**Figure 1**) comprend 4 couches, de l'intérieur vers l'extérieur : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse. L'épithélium est la limite interne de la muqueuse, délimitant la lumière digestive.

Dans leur grande majorité, les cancers du tube digestif ont une origine épithéliale. La transition de l'épithélium normal vers le carcinome passe par des lésions préneoplasiques qui expriment différents degrés de dysplasie. Les carcinomes apparaissent à partir des lésions dysplasiques et envahissent la paroi digestive de l'intérieur vers l'extérieur : au début ils sont limités à l'épithélium (stade Tis, T0, tumeur « in situ »), ensuite ils envahissent la totalité de la muqueuse, puis la sous-muqueuse (stade T1), la musculuse (stade T2), la séreuse (T3) et finalement les organes de voisinage (stade T4) (stades T dans la classification TNM)<sup>2</sup>.



**Figure 1.** Les 4 couches de la paroi digestive et l'envahissement des carcinomes vers la séreuse

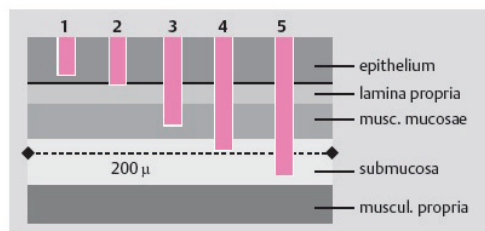
Si un certain seuil de profondeur est atteint, les cellules néoplasiques peuvent migrer par les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions régionaux (métastases ganglionnaires, N1 dans la classification TNM) et/ou à distance par la circulation sanguine (métastases à



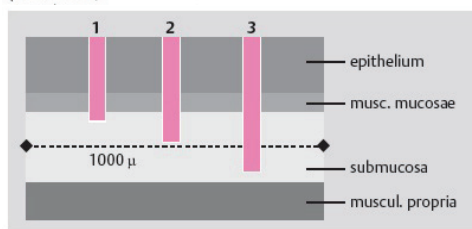
distance, M1 dans la classification TNM). Le risque de métastases à distance est considéré comme nul si la limite profonde de la tumeur ne dépasse pas un certain seuil de la couche sous-muqueuse (**Figure 2**)<sup>3,4</sup>:

- 200 µm pour l'œsophage
- 500 µm pour l'estomac et
- 1000 µm pour le colo-rectum

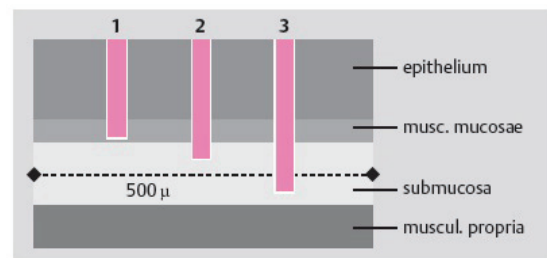
Il existe donc une relation directe entre le stade T et le risque de métastases à distance (N1, M1). Le seuil principal de transition est la sous-muqueuse avec un risque passant de nul dans la muqueuse et le premier tiers de la sous-muqueuse à très élevée au delà



Esophagus: diagram of a pathology specimen, showing the depth of invasion of superficial neoplastic lesions into the stratified epithelium. 1, intraepithelial neoplasia (or m1); 2, microinvasive cancer with involvement of the basal membrane of the epithelium (or m2); 3, intramucosal cancer (or m3); 4, cancer with superficial invasion of the submucosa (sm1); 5, cancer with deep invasion of the submucosa (sm2 or sm3).



Large bowel: diagram of the pathology specimen, showing the depth of invasion of superficial neoplastic lesions into the columnar epithelium. 1, intraepithelial or intramucosal neoplasia; 2, cancer with superficial invasion of the submucosa (sm1); 3, cancer with deep invasion of the submucosa (sm2 or sm3).



Stomach: diagram of a pathology specimen, showing the depth of invasion of superficial neoplastic lesions into the columnar epithelium. 1, intraepithelial or intramucosal neoplasia; 2, cancer with superficial invasion of the submucosa (sm1); 3, cancer with deep invasion of the submucosa (sm2).

**Figure 2.** Seuil d'extension en profondeur qui, une fois franchi, fait apparaître un risque de métastases à distance (N1, M1)

### 1.3 Principes de traitement

Les lésions préneoplasiques à bas risque nécessitent une surveillance, les lésions préneoplasiques à haut risque et les carcinomes nécessitent une thérapie. La progression de la muqueuse normale vers le carcinome et les stades intermédiaires est présentée dans le **Tableau 1**. En vert les structures normales, en jaune les structures à surveiller et en rouge les structures préneoplasiques et néoplasiques à traiter.

Si possible, le traitement devra se faire avec intention curative, c'est-à-dire avec le but d'éliminer tout le tissu néoplasique (idéalement par une résection chirurgicale ou endoscopique avec limites de sécurité en tissu sain). Si le traitement avec intention curative n'est pas possible, la thérapie palliative a pour but de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie.

SEGMENT	NORMAL	PRECURSEURS			CANCER
Œsophage	Epithélium squameux normal	Dysplasie épidermoïde			Cancer œsophagien épidermoïde
		Métaplasie intestinale (Barrett)	Métaplasie intestinale (Barrett) + DBG	Métaplasie intestinale (Barrett) + DHG	Adénocarcinome œsophagien
Estomac	Epithélium gastrique normal	Gastrite atrophique / atrophie gastrique	Atrophie gastrique + métaplasie intestinale	Atrophie gastrique + métaplasie intestinale + DBG	Adénocarcinome gastrique
Colon et rectum	Epithélium colorectal normal	Adénome + DBG	Adénome + DHG		Adénocarcinome colorectal
		Polype sessile festonné	Polype sessile festonné +DBG	Polype sessile festonné +DHG	
		Colite ulcéreuse +/- inflammation	Dysplasie épithéliale en contexte de colite ulcéreuse		



- structure normale ;



- surveillance ;



-traitement ;

**Tableau 1.** Lésions prénéoplasiques et néoplasiques épithéliales de l'œsophage, de l'estomac et du colon. (DBG= dysplasie de bas grade, DHG dysplasie de haut grade)

Avant traitement, il est impossible de connaître exactement la limite d'envahissement en profondeur de la tumeur dans la paroi (T), l'existence ou non de cellules néoplasiques dans les ganglions régionaux (N1) ou à distance (M1). Le stade TNM ne peut être qu'estimé avec une haute probabilité, par des méthodes d'imagerie non-invasives ou mini-invasives:

- le stade T selon l'aspect en endoscopie et en échœndoscopie
- les stades N et M selon l'aspect en échœndoscopie, tomodynamométrie (TDM) et parfois par d'autres explorations (imagerie par résonance magnétique (IRM), tomodynamométrie par émission des positrons (PET scan), scintigraphie osseuse, etc.)

En fonction du stade TNM estimé, une méthode appropriée de traitement est choisie. En général, en fonction du stade, le traitement est le suivant :

- lésions prénéoplasiques ou carcinome stade T1 N0 M0 : résection de la tumeur avec intention curative de la tumeur par voie endoscopique ou chirurgicale
- stades T2, T3 ou T4, N0 ou N1, M0 : résection avec intention curative par voie chirurgicale de la tumeur (avec tout ou partie du tube digestif impliqué), avec les ganglions régionaux, plus ou moins radio-chimiothérapie
- M1 avec résection possible : résection avec intention curative de la tumeur, des ganglions régionaux et des métastases complétée par une radio-chimiothérapie

- M1 sans résection possible : traitement palliatif par radio-chimiothérapie et/ou soins palliatifs

La résection avec intention curative de la tumeur primitive par **chirurgie** consiste à exciser la tumeur avec marges de sécurité latérales et rétablissement de la continuité digestive par une suture et/ou une anastomose. La résection avec intention curative **endoscopique** de la tumeur primitive n'excise que la muqueuse et la sous-muqueuse contenant le tissu pathologique, avec marges de sécurité en profondeur et latéralement, laissant la musculuse et la séreuse sous-jacente en place. Elle n'est donc possible que pour les tumeurs T0, T1 muqueuse (T1m) ou T1 sous-muqueuse (T1sm), lésions pour lesquelles cette méthode est moins invasive que la chirurgie.

On parle de résection « avec intention curative », mais pas de résection « curative », car le résultat du traitement est jugé seulement après l'**examen histologique** du tissu réséqué. L'évaluation histologique de la résection et la détermination du stade TNM ne sont possibles que si le tissu pathologique a été excisé en un seul fragment. Ainsi, cet examen pourra apprécier si le tissu néoplasique a été enlevé en totalité avec marges de sécurité et quel est le rapport de la tumeur avec le seuil de risque de métastases précédemment précisé.

Si la résection **est curative** (tout le tissu néoplasique a été réséqué avec marges de sécurité et le risque de métastases à distance est nul), aucun traitement complémentaire n'est nécessaire.

Si la résection **n'est pas curative** (les berges de résection sont pathologiques ou il n'existe pas une marge de sécurité suffisante et/ou les berges de résection ne sont pas évaluables et/ou le risque de métastases à distance est positif car le seuil de risque a été dépassé), alors un traitement complémentaire est nécessaire.

### **1.3.1 Estimation des stades TNM des lésions (stadification)**

Le stade T est estimé en fonction de l'aspect endoscopique et l'aspect échoendoscopique.

#### *Stadification selon l'aspect endoscopique*

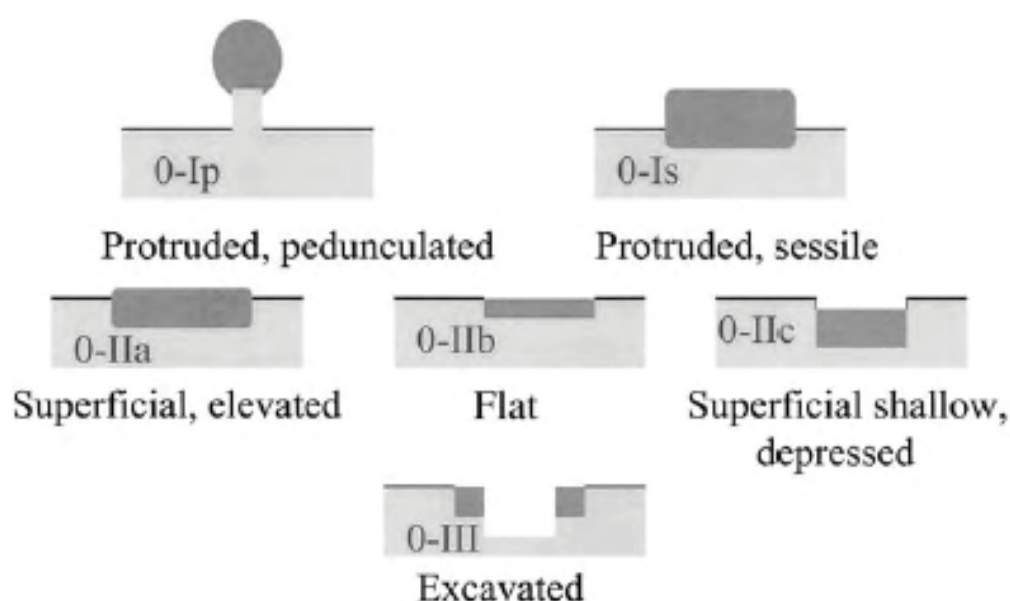
Les lésions peuvent être classifiées selon la classification japonaise des carcinomes du tractus digestif, cf **Table 2**<sup>5-7</sup>. Les lésions préneoplasiques et néoplasiques qui semblent limitées aux couches muqueuse et sous-muqueuse (T0, T1m et T1sm) sont appelées lésions « superficielles » et sont classées type 0 par cette classification.

Type	Description
0	Lésion superficielle polypoïde et non-polypoïde

1	Carcinome polypoïde, attaché à une large base d'implantation
2	Carcinome ulcéré avec berges nettes et élevées
3	Carcinome ulcéré sans berges définies
4	Carcinome non ulcéré, avec infiltration diffuse
5	Carcinome avancé non classifiable

**Tableau 2. Classification japonaise des carcinomes du tube digestif**

Les lésions superficielles de type 0 sont classées selon leur morphologie générale par la classification de Paris en lésions polypoïdes et non-polypoïdes<sup>3,4</sup>, comme le montre la **Figure 3**.



**Figure 3.** Lésions superficielles type 0.

Types Ip – polype pédiculé,

Type Is – polype sessile.

Type IIa – discrètement surélevé

Type II b – parfaitement plan

Type IIc – discrètement déprimé

Type III - ulcéré

Les risques d'envahissement de la sous-muqueuse pour les lésions superficielles de l'œsophage, de l'estomac et du colo-rectum, en fonction de la classification de Paris, sont présentés dans le **Tableau 3**<sup>4</sup>. En fonction de la classification de Paris, l'opérateur peut ainsi estimer la probabilité d'envahissement de la sous-muqueuse.

Sous Type Paris	Œsophage N=1562	Estomac N= 2098	Colon N= 3644	Statistiques n
-----------------	--------------------	--------------------	------------------	-------------------

<b>0-I</b>	79%	57%		
<b>0-Ip</b>			5%	69/1303
<b>0-Is</b>			34%	185/504
<b>0-IIa</b>	48%	29%	4%	64/160
<b>0-IIb</b>	15%	20%	0	
<b>0-IIc</b>	27%	40%	61%	23/200
<b>0-III</b>	84%	-	-	

**Tableau 3. Fréquence de l'invasion sous-muqueuse en fonction de l'organe et du type dans la classification de Paris.**

Certaines lésions superficielles de type mixte 0-Is et 0-II dans la classification de Paris ont une extension en surface importante (plus de 15mm) et sont appelées « *laterally spreading tumours* » (LST). Les LST ont 2 aspects endoscopiques, « granulaire » (LST-G) et « non granulaire » (LST-NG). Les LST-NG ont un risque d'envahissement sous muqueux plus important que les LST-G (12.7 vs. 4.7%)<sup>8</sup>.

Pour le côlon et le rectum, une autre classification peut aussi être employée, celle de Kudo<sup>6,7</sup>. L'examen endoscopique s'appuie alors sur l'analyse de la forme des cryptes, c'est-à-dire de l'ouverture des glandes muqueuses. Les type I (rond) et type II (stellaire) sont des lésions non néoplasiques (souvent hyperplasiques) ; les types IIIs (tubulaire court), IIIL (tubulaire long) et IV (branché) sont des lésions néoplasiques (adénomes) avec au maximum présence d'un carcinome intra muqueux non invasif ; le type V (irrégulier et non structuré) correspond à un carcinome invasif très fréquemment sous muqueux. Les pourcentages d'envahissement sous muqueux pour ces différents types sont les suivants : 4% pour type IIIs, 0% pour type IIIL, 4% pour type IV et 41% pour type V.

#### *Stadification selon l'aspect en échoendoscopie (EUS)*

La précision de l'échoendoscopie pour la stadification du carcinome œsophagien est de 69-76%. En conséquence, l'utilité de cet examen pour décider quel type de traitement doit être employé pour ces lésions est discuté<sup>9</sup>. La précision pour la stadification de l'adénocarcinome superficiel de l'estomac est de 86%<sup>10</sup> et de l'adénocarcinome colorectal de 60-80% c'est à dire moins bonne ou équivalente au diagnostic endoscopique précis après coloration et magnification.

### **1.3.2 Résection endoscopique de lésions superficielles**

La résection endoscopique avec intention curative est indiquée pour les :

- lésions prénéoplasiques,
- carcinomes classés comme uT0 (T0 échoendoscopique ou ultrasound T0) ou uT1m en échoendoscopie +/- aspect endoscopique non suggestif d'envahissement de la couche sous-muqueuse (**indications classiques**),
- carcinomes classés comme uT1sm en échoendoscopie +/- aspect endoscopique suggestif d'envahissement superficiel de la couche sous-muqueuse (**indications étendues**).

Les raisons de ces indications étendues sont :

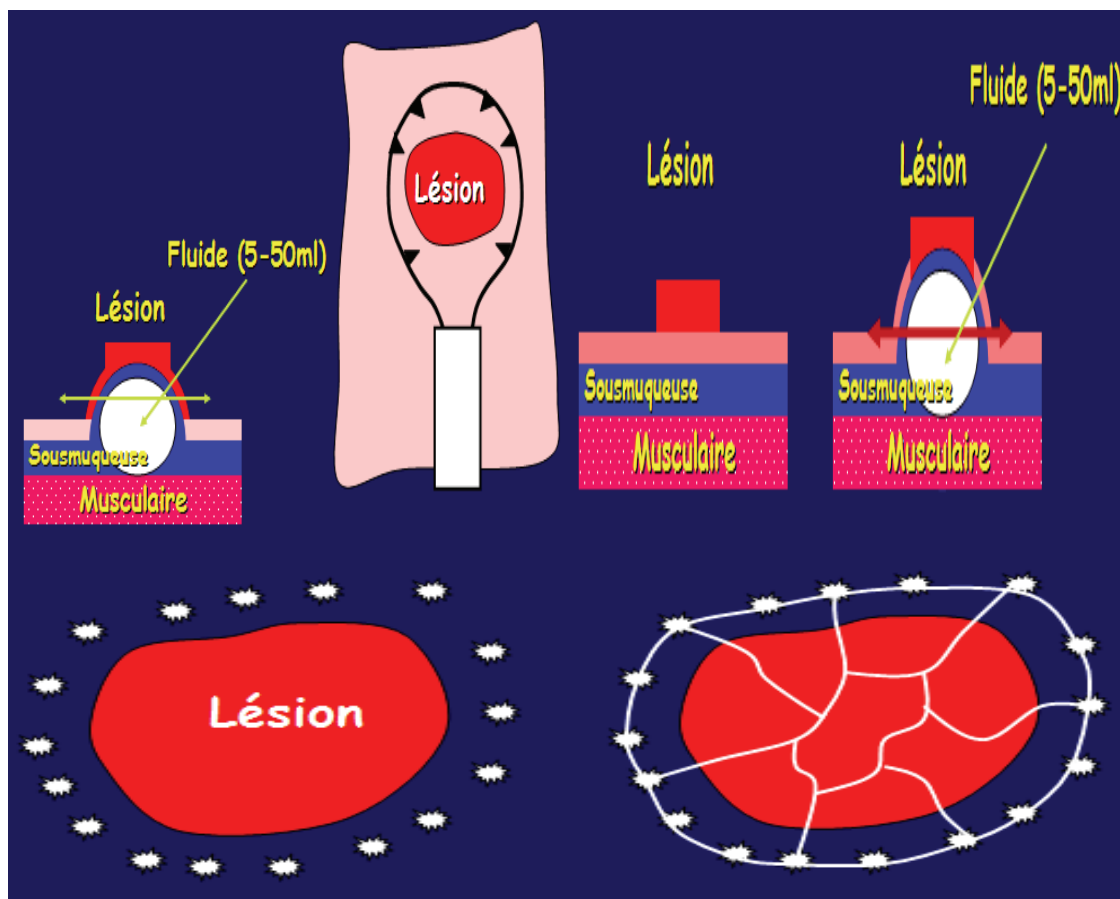
- la surestimation fréquente du stade uT (faux uT1sm au lieu de uT1m) (voir plus haut),
- la possibilité de résection curative en final, même s'il existe un envahissement de la sous-muqueuse, quand le seuil de risque n'est pas franchi (voir plus haut).

Dans tous les cas, mais surtout pour les indications étendues, l'évaluation histologique post résection est essentielle et il est impératif de réséquer ces lésions « en bloc », c'est-à-dire en une seule pièce.

Les lésions superficielles polypoïdes pédiculées (0-Ip) sont réséquées par polypectomie et les lésions superficielles polypoïdes sessiles (0-Is) et non polypoïdes sont réséquées par mucosectomie (EMR, *endoscopic mucosal resection*) ou dissection sous-muqueuse (ESD, *endoscopic submucosal dissection*).

EMR et ESD comprennent de principe une injection de fluide dans la couche sous-muqueuse pour soulever la lésion et la rendre polypoïde ou davantage surélevée si elle l'était déjà.

Concernant l'EMR, la lésion devient alors résécable par anse de polypectomie. Si le diamètre de celle-ci est trop large, la lésion devra être réséquée en plusieurs fragments (*piece-meal resection*). Le soulèvement a aussi pour but d'écarter la lésion de la musculature et de protéger celle-ci pendant la section au courant électrique de la lésion (**Figure 4**), d'où un moindre risque de perforation.



**Figure 4.** Représentation des résections En Bloc et *piece meal*.

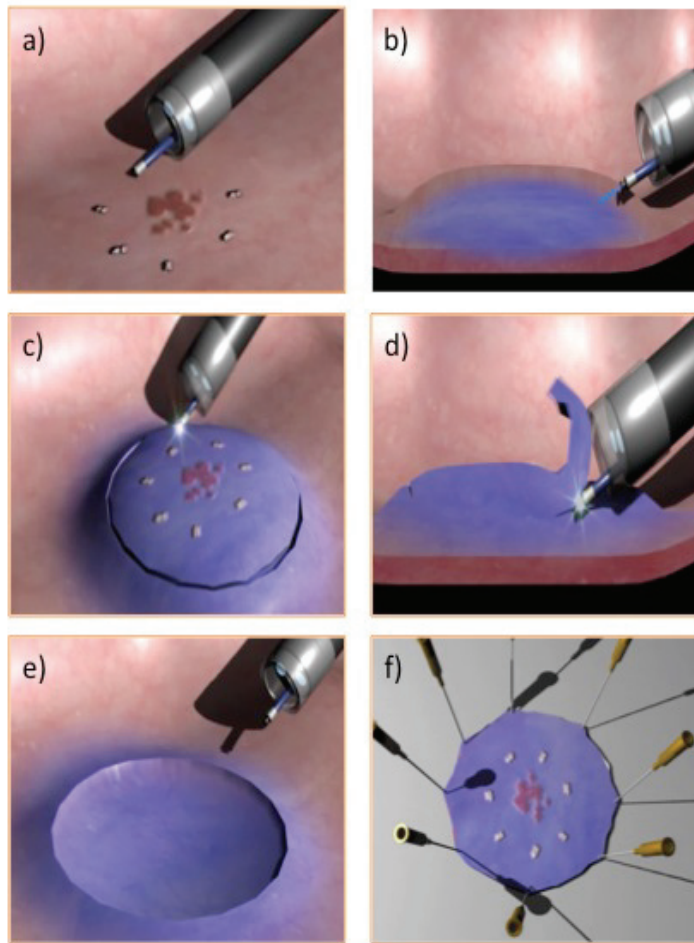
Depuis plus de 10 ans, la dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD) s'est progressivement imposée comme la technique de référence pour la résection en bloc des tumeurs digestives superficielles au delà de 15 ou 20 mm<sup>11,12</sup>. Par rapport à l'EMR en plusieurs fragments, les avantages de l'ESD sont les suivants:

- (1) elle respecte les principes oncologiques chirurgicaux de la résection : il n'y a qu'un seul fragment avec une marge de sécurité, afin de pouvoir examiner en histologie la totalité de la pièce et de pouvoir estimer le caractère curatif (R0) ou non curatif de la résection. R0 signifie qu'en profondeur et latéralement il existe une marge de tissu sain entre la lésion et le plan de coupe. En mucosectomie piece meal, à chacun des coups d'anse dans la tumeur, les bords de la résection sont brûlés par l'anse électrique et l'on perd ainsi l'information de la profondeur d'invasion et des éventuels embolus lymphatiques et nerveux.
- (2) Pourtant, l'intégrité de la pièce permet une analyse de la totalité du cancer et donc de savoir quelle couche de la paroi est envahie, de savoir ainsi s'il y a un risque d'envahissement ganglionnaire (cf. plus haut) et donc d'en déduire si le traitement endoscopique est suffisant ; ou s'il faut faire un traitement complémentaire par radio-chimiothérapie ou un traitement chirurgical pour enlever les ganglions.
- (3) Le taux de récurrence locale de la lésion néoplasique est moins élevé puisqu'il n'y a pas de tissu résiduel. Ces récurrences locales apparaissent dans environ 20 % des cas après résection en piece meal dans le colon contre 0% si la lésion a pu être réséquée complètement par dissection sous-muqueuse avec marge de sécurité<sup>12-14</sup>.

D'un point de vue théorique la technique de dissection sous-muqueuse est plus satisfaisante car elle permet une analyse complète de la pièce et une certitude du caractère complet de la résection.

On divise la procédure de dissection sous-muqueuse artificiellement en 5 étapes (**figure 5**) que sont : a) le marquage du pourtour de la lésion avec des points de coagulation afin de réséquer la lésion avec une marge de muqueuse saine dite marge de sécurité ; b) l'injection sous-muqueuse d'un liquide conducteur pour le courant permettant d'élargir le plan sous-muqueux de dissection ; c) l'incision muqueuse qui permet d'accéder au plan sous muqueux ; d) La dissection sous-muqueuse à proprement parler qui consiste à couper les fibres sous-muqueuse afin de séparer progressivement la lésion du muscle sous-jacent ; e) la pièce est ensuite étalée sur plaque de liège pour permettre aux anatomo-pathologistes une analyse complète et fine de la pièce opératoire.





**Figure 5.** Représentation schématique d'une procédure de dissection sous-muqueuse avec le système Nestis®.

- a) Marquage des pourtours de la lésion avec marge de sécurité
- b) Injection sous-muqueuse
- c) Incision muqueuse
- d) Dissection sous-muqueuse
- e) Examen de la zone de résection
- f) Etalement de la pièce réséquée sur plaque de liège

Cette dissection est possible à l'aide de couteaux endoscopiques spécialement conçus pour l'ESD. Parce que le temps de la procédure est long, avec coagulation des vaisseaux pour prévention des hémorragies et hémostase en cas d'hémorragie, des injections répétées de fluide sont nécessaires afin de maintenir la couche sous-muqueuse gonflée.

L'ESD a deux inconvénients potentiels :

**(1)** un risque de perforation plus élevé que pour l'EMR

Dans une revue de tous les cas d'ESD réalisées en France et publiée en 2011 par la Société Française d' Endoscopie Digestive [14], sur 118 cas réalisés entre Janvier 2008 et



Août 2010, le taux d'hémorragies était de 11.2% et le taux de perforations était de 18.1%. Le taux global de complication était de 18.5% pour l'œsophage, de 24% pour l'estomac et de 36,5% pour le colon et le rectum.

(2) un temps de procédure plus long que pour l'EMR. Ce temps peut être de plusieurs heures pour de larges lésions de 10-15 cm.

#### **1.4 Indications de l'ESD de nos jours**

Les guidelines européennes sont en cours de rédaction et devraient être publiées avant la fin de l'année 2015. Il faut donc se référer à des recommandations étrangères et en particulier japonaises pour le moment.

Dans l'œsophage, la dissection sous-muqueuse peut être utilisée pour obtenir la résection en bloc des lésions néoplasiques épidermoïdes ou glandulaires sur œsophage de Barrett. Elle s'oppose à la mucoséctomie qui se fait souvent à l'aide d'un capuchon ou après ligature élastique dans l'œsophage. Au delà de 15 à 20 mm, les techniques de mucoséctomie ne permettent pas avec certitude une résection en bloc qui facilite pourtant l'examen histologique et diminue les récidives locales.

Selon les recommandations de la SFED, nous devons réséquer les lésions glandulaires dysplasiques visibles sur œsophage de Barrett avant une éventuelle ablation du Barrett plan restant par radiofréquence.

Dans l'estomac, nos recommandations sont de réséquer les lésions visibles dès le stade de dysplasie de haut grade. Pour les japonais, les adénocarcinomes bien différenciés sans ulcération peuvent être réséqués par ESD sans limite de taille. Au contraire, les lésions bien (ou moyennement) différenciées présentant une ulcération superficielle et mesurant plus de 30 mm et les lésions indifférenciées avec ulcération ou dépassant 20 mm doivent faire l'objet de résections chirurgicales.

Dans le colon et le rectum, la dissection sous-muqueuse est indiquée pour les lésions à risque élevé d'invasion sous-muqueuse : il s'agit des Laterally spreading tumors (LST) non granulaires de plus de 20 mm ou les LST granulaires de plus de 30 mm en l'absence de critères endoscopiques d'invasion sous-muqueuse profonde (pit pattern V de Kudo), dépression, vascular pattern (NICE, Sano)).

Dans le duodénum, le risque de perforation en per procédure ou retardée est très élevé atteignant 30% dans les mains des experts japonais. Cette technique est donc très discutable dans cette localisation et l'EMR en *piece meal* reste la référence pour les lésions duodénales ne pouvant être réséquées en monobloc à l'anse.

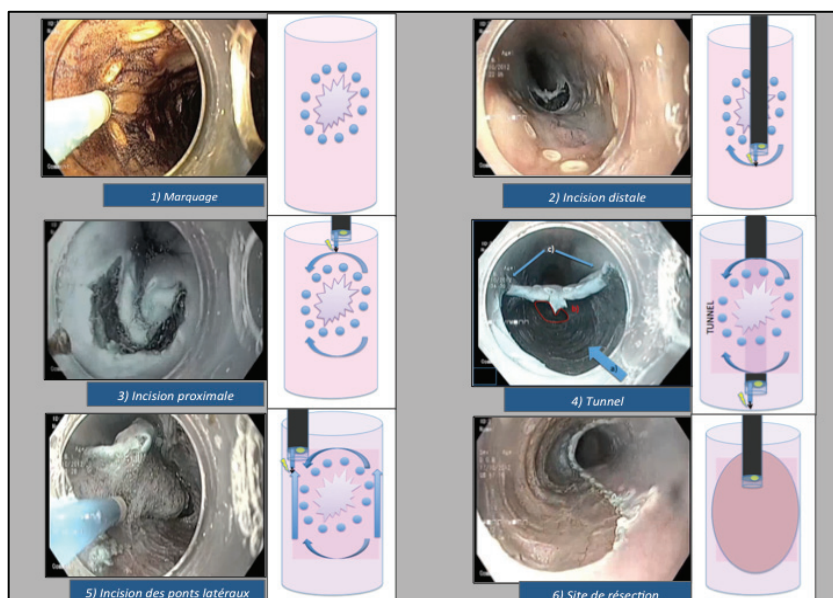
#### **Expérience européenne :**

Les premières séries européennes datent de la fin des années 2000, avec notamment l'expérience de Probst et al en 2009 reportant les 82 premiers cas européens avec des taux initialement moyens de résection R0 de 65.7% et 4.9% de perforations. Parallèlement en 2011, la SFED reportait prospectivement les 188 premiers cas réalisés dans 16 centres experts français avec des résultats comparables de 72.9% de résections R0 et un taux de

perforation très important de 18.1%<sup>15</sup>. **Dans différentes séries les résultats s'amélioraient significativement avec le temps soulignant l'importance de la learning curve de cette technique**<sup>16,17</sup>. En Pologne par exemple, les taux de R0 passaient de 73.5% lors des 3 premières années d'expérience contre 90.3% les deux suivantes. De même, la rapidité de procédure évoluait de 22 min/cm<sup>2</sup> à 15.3 min/cm<sup>2</sup> avec des taux de perforation faibles de 5.8% proches des expériences japonaises. Il semble que le seuil de 50 procédures soit un cap important pour voir les complications diminuer et la qualité des résections s'améliorer.

#### **1.4.1 Œsophage :**

Plusieurs séries ne différenciant pas les lésions œsophagiennes de Barrett et épidermoïdes ont rapporté des taux similaires de résection R0 compris entre 64,3 %<sup>16</sup> et 81.2 %<sup>18</sup>. Dans notre série, la stratégie du tunnel utilisée différait de l'incision circonférentielle complète habituelle. En effet, dans la technique classique, après le marquage, le premier temps consiste à inciser l'ensemble de la muqueuse avant de commencer la dissection. Cela rend souvent la dissection difficile en fin de procédure car il est difficile de tendre la lésion et d'élargir le plan sous muqueux. Pour compenser cela, les japonais proposent la technique de traction par clip, celui ci étant fixé sur la lésion et tendu en parallèle de l'endoscope par une ficelle tenue à la bouche. **La technique du tunnel représente une alternative, puisqu'elle permet de maintenir la tension de la lésion par ses deux bords latéraux (Figure 6)**. En effet, dans cette stratégie, les incisions proximale et distale sont tout d'abord réalisées puis la dissection est menée de haut en bas sous la lésion sans toucher à ses bords latéraux. La lésion est ainsi tendue comme une corde de violon entre ses deux bords ce qui élargit naturellement l'espace sous-muqueux et facilite grandement la dissection. Après un travail préliminaire sur le porc<sup>19</sup> ayant permis de mettre au point cette technique, son application à l'homme semble faciliter la procédure et est devenu notre standard à l'hôpital E. Herriot. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue Endoscopy (**Annexe 1**).



**Figure 6.** Stratégie du Tunnel pour les ESD de l'œsophage.

La démonstration des bénéfices de l'ESD sur l'EMR en *piece meal* dans l'œsophage de Barrett n'est pas encore faite. En effet, la première expérience sur l'œsophage de Barrett rapportée par Neuhaus et al<sup>20</sup> en Allemagne a montré des taux insuffisants de résection R0. Elle couplait la résection par ESD des lésions visibles en dysplasie de haut grade de plus de 3 cm à la destruction par radiofréquence du Barrett restant après résection. Les taux de résection en bloc de plus de 90% n'étaient associés qu'à 38,5% de résection R0 ne permettant pas de recommander cette technique par rapport à la mucosectomie *piece meal* pour le moment. Par contre la stratégie combinée résection-destruction en deux temps était efficace dans 96.4% des cas et ce sans que l'ESD ait été complète histologiquement. D'autres études sont nécessaires pour démontrer les bénéfices d'une résection monobloc dans cette pathologie. Nous avons aussi travaillé sur un éditorial visant à exposer les critères de résections R0 et curatifs dans l'œsophage de Barrett pour la revue *Endoscopy International Open* actuellement en cours de relecture (**Annexe 2**).

La complication principale de la dissection œsophagienne est la survenue de sténoses qui apparaissent dans plus de 50% des cas lorsque la résection dépasse 75 % de circonférence. Un des moyens de remédier à ces sténoses est la prescription de corticoides oraux à hautes doses en post opératoire afin de diriger la cicatrisation en limitant le phénomène de rétrécissement. Nous avons ainsi été invités à écrire un éditorial sur le sujet pour le journal *Endoscopy International Open* (**Annexe 3**).

#### **1.4.2 Estomac :**

Bien que les lésions gastriques soient plus rares en Europe qu'au Japon, plusieurs séries ont été rapportées avec de très bons résultats. La première expérience portugaise de Dinis-Ribeiro et al<sup>21</sup> montrait des taux de résection en bloc de 89 % avec 79% de R0 pour 19 procédures. Avec 0% de perforation et 5% d'hémorragies retardées, les résultats étaient très proches des publications japonaises. Ces excellents résultats ont été confirmés par Repici et al en Italie avec 92,8% de résection R0 et 0% de perforation<sup>22</sup>. A plus grande échelle, l'enquête européenne de Ribeiro Mourao montrait 77 % de résections R0 sur plus de 500 procédures menées dans 20 centres européens<sup>23</sup>. De plus, **la supériorité de l'ESD sur l'EMR a également été confirmée en Europe par l'équipe allemande de Probst et al montrant 1,5% de récurrence après résection en bloc contre 50% après *piece meal*, au prix de 1,5% de perforation.** Comme l'ont montré les japonais auparavant, cela souligne l'efficacité et la relative sécurité de la dissection gastrique en faisant un site de choix pour les débutants en ESD. Cependant, ces lésions sont assez peu fréquentes et il nous faut apprendre également dans d'autres sites comme le rectum.

#### **1.4.3 Duodenum :**

Les cas duodénaux restent assez confidentiels<sup>24</sup> et le risque de plus de 30 % de perforation dans les mains expertes japonaises<sup>25</sup> en fait une technique à proscrire pour l'instant dans cette localisation. **Pour les larges lésions duodénales, il faut préférer l'EMR en *piece meal*** ou éventuellement les techniques hybrides associant une incision circonférentielle avec un couteau suivie d'une résection à l'anse.

#### **1.4.4 Colon-rectum :**

**La difficulté des procédures coliques croît depuis les premiers centimètres du rectum jusqu'au cæcum, tout comme le risque de perforation.** Logiquement, les premières expériences européennes ont d'abord été majoritairement rectales. Dans l'expérience de Probst et al<sup>26</sup> sur 82 lésions dont 71 rectales et 11 sigmoïdiennes, le taux de résection en bloc était de 81,6% mais seulement 69,7% de résections R0 soulignant la nécessité de repérer précisément les marges lésionnelles et de respecter une zone de sécurité de quelques millimètres. Le temps moyen de procédure pour des lésions de 45 mm en moyenne était de 176 minutes avec 1,3% de perforation. **Le taux de récurrence après résection R0 était de 0% contre 41,7% après résection piece meal** montrant encore une fois la supériorité nette de la résection monobloc avec marge de sécurité. Toujours dans le rectum, l'équipe Italienne de Repici<sup>27</sup> montrait un taux de résection R0 de plus de 80% avec des temps beaucoup plus courts de 86 minutes pour une taille moyenne de lésion de 47 mm. Le taux de perforation restait très faible avec seulement 1 cas sur 40 procédures. Il est cependant important de signaler que ces bons résultats ont été obtenus dans des centres experts en dissection sous-muqueuse et chacun des endoscopistes avait réalisé plus de 50 cas gastriques au préalable.

#### **1.4.5 Cas particulier des lésions sous-muqueuses :**

Deux rapports européens ont montré l'intérêt de l'ESD des lésions sous-muqueuse avec 20 lésions rapportées par Catalano et al<sup>28</sup> dont 10 GIST (*Gastrointestinal stromal tumour*) avec 90 % de résection R0 au prix de 15% de perforations traitées endoscopiquement. Toutes les GIST étaient complètement réséquées et la survie sans récurrence spécifique était de 100% à 5 ans soulignant l'efficacité de ce traitement mini-invasif. Une expérience similaire allemande<sup>29</sup> pour des tumeurs neuro endocrines montrait des taux de résection purement endoscopiques de 70% avec 43 % de perforation fermée par clips ovesco sans complication ultérieure. Cette technique semble donc applicable dans un environnement chirurgical avec la possibilité de recourir à une résection coelioscopique en cas de lésion trop exubérante ou en cas de perforation inaccessible à un traitement endoscopique. Ces résections restent du domaine de la recherche pour l'instant et leurs indications doivent être clarifiées.

#### **1.5 Perspectives de l'ESD en Asie et en Europe**

Depuis les premiers cas pratiqués dans l'estomac au début des années 2000 au Japon, la technique et le matériel dédié ont beaucoup évolué et les indications se sont étendues à l'œsophage puis au rectum et au colon. Géographiquement, après avoir conquis le reste de l'Asie, l'ESD s'impose désormais en Europe et dans le reste du monde. Initialement, la plus importante limite à la diffusion de l'ESD était le manque d'experts locaux en Europe. Pour pallier à ce manque, quelques endoscopistes européens ont individuellement visité des centres experts japonais pour observer des procédures et différentes stratégies de formation ont été développées. Mais si les cancers de l'estomac et de l'œsophage sont très fréquents en Asie, c'est surtout le cancer du colon et du rectum qui représente le véritable enjeu en Europe. Pourtant, c'est aussi le site où la dissection sous-muqueuse est la plus difficile car l'intestin y est beaucoup plus fin. Il faut donc développer des stratégies de formation spécifiques en Europe, notamment sur des modèles animaux, afin d'acquérir la technique avant les premiers cas chez l'homme. Une formation préalable est indispensable

pour diminuer le risque de complications de la phase initiale.

Dans quelques centres experts en France et en Europe, l'ESD fait désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique mais la technique et le matériel ne cessent d'évoluer afin de réduire le temps de procédure et d'en améliorer la sécurité.

Ce travail de thèse visait à optimiser la technique sur trois différents versants :

- sur le matériel : en travaillant au développement et à l'évaluation d'un nouveau bistouri de dissection sous-muqueuse de la société Nestis® basée sur la région Lyonnaise
- sur la formation des débutants : en travaillant sur de nouveaux modèles animaux d'entraînement
- sur la stratégie de la procédure : avec la technique du tunnel dans les résections œsophagiennes.

## **2 Le système Nestis Enki II : développement, optimisation et évaluation**

### **2.1 Le système Nestis :**

#### **2.1.1 Histoire :**

Après les tous premiers cas de dissections réalisées avec des prototypes de bistouri ou la pointe des anses de mucoséctomie, quelques outils de référence sont apparus sur le marché permettant de sécuriser la procédure par des designs adaptés. Cependant, ces outils « classiques » ne permettaient que la coupe électrique avec pour limite la nécessité de changer de manière répétée d'instruments pour alterner les phases d'injection du liquide (avec une aiguille d'injection) et les phases de coupe électrique (utilisant le bistouri). Les endoscopes ont un seul canal opérateur et il est donc nécessaire d'enlever le bistouri avant d'introduire l'aiguille d'injection et inversement. Ces changements répétés ont deux inconvénients majeurs que sont une perte de temps et surtout un risque de se déplacer de la zone de travail qui est parfois instable. Chaque mouvement de remplacement prend également du temps et constitue un risque supplémentaire de perforation. Enfin, le soulèvement à l'aide du liquide injecté diffuse très vite et l'espace de travail se réduit proportionnellement au volume de liquide restant. Les quelques dizaines de secondes nécessaires au changement d'instrument suffisent à voir cet espace se réduire considérablement. De ce fait, un outil permettant à la fois d'injecter et de couper successivement représente théoriquement un grand avantage en élargissant le plan de travail qui peut immédiatement être coupé.

Si les premiers outils de dissection sous-muqueuse ont longtemps été exclusivement japonais, l'année 2007 a vu deux firmes européennes développer des systèmes innovants avec un bistouri injectant de l'eau à haute pression dans la sous-muqueuse. Les deux firmes française (Nestis®) et allemande (Erbe®) avaient alors la même idée d'injection à très haute pression pour entraîner une hydrodissection des fibres sous-muqueuses. Rapidement, les deux entreprises se sont parallèlement rendues compte que la pression permettait de soulever mieux mais n'était pas suffisante pour couper les fibres ; ils ont alors développé des

outils mixtes, bi-fonction, alliant l'injection haute pression à la coupe électrique à l'aide de petits bistouris électriques traversés par un canal assurant l'injection du liquide<sup>19,30</sup>. Le premier système apparu sur le marché a été le système allemand Erbe jet® couplé aux bistouris Hybrid Knife® permettant avec le même bistouri d'injecter à haute pression du sérum physiologique et de couper électriquement les tissus. Parallèlement, mais avec beaucoup moins de moyens que le géant allemand, la petite société Nestis® a développé le même type de matériel mais avec un principe complètement différent pour obtenir la haute pression dont nous verrons les avantages.

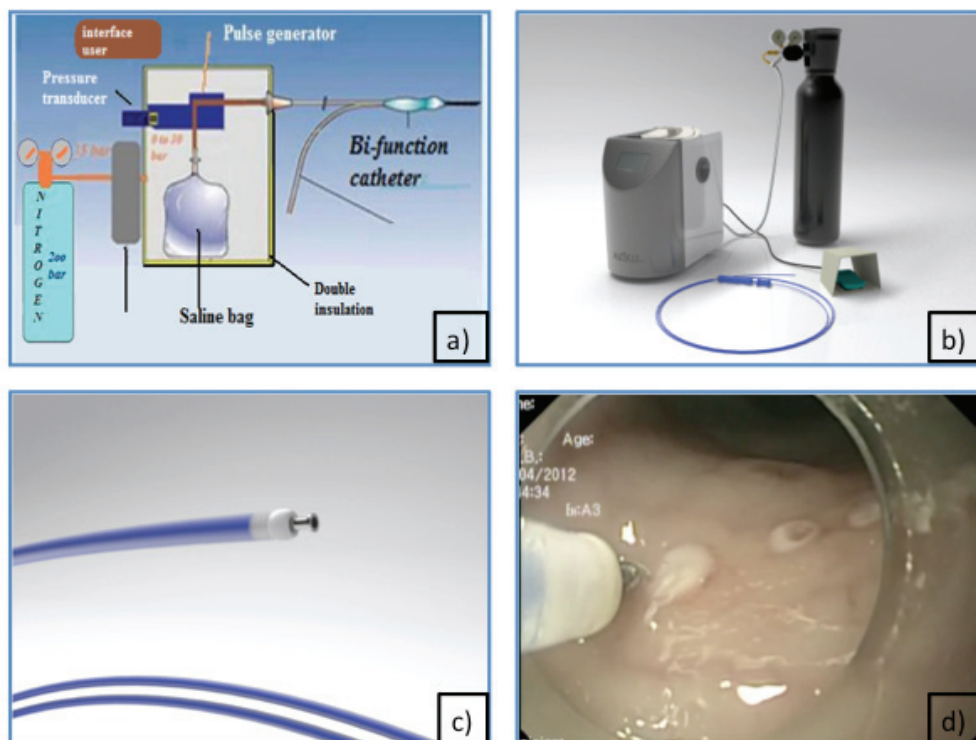
### **2.1.2 Présentation du matériel Nestis Enki II (Figure 7) :**

Contrairement au système Erbe obtenant la haute pression à l'aide d'une pompe jouant le rôle de compresseur, le système Nestis® est constitué d'un système original de chambre haute pression.

En effet, la poche de la solution à injecter est placée dans une chambre de pression en acier reliée à une bouteille d'azote liquide. La machine possède une valve de pression contrôlée par un manomètre permettant d'adapter la pression à l'intérieure de la chambre à l'aide d'un écran tactile. Une poche de perfusion standard est introduite dans la chambre puis est connectée à une tubulure traversant un clamp électrique. Le clamp est en position fermée au repos et s'ouvre de manière pulsée lorsque l'opérateur le décide, soit en appuyant sur l'écran, soit en pressant la pédale de déclenchement avec son pied. La poche étant constamment sous pression, l'ouverture du clamp s'accompagne de la sortie du fluide dans la tubulure, elle même sortant de la chambre au travers d'un joint d'étanchéité. En dehors de la machine, la tubulure est connectée au cathéter par une connectique « Luer Lock » standard. Le cathéter est mixte et comprend donc deux connectiques, l'une Luer Lock pour la tubulure amenant le liquide et l'autre électrique permettant la connexion au générateur électrique afin de transmettre le courant de section et de coagulation à l'électrode.

Le système Nestis® avait obtenu le marquage CE autorisant son utilisation chez l'homme en octobre 2011 suite à différents travaux expérimentaux.





**Figure 7. Principes de fonctionnement du système Nestis**

- a) schéma de la machine avec bouteille d'azote, chambre de pression, poche, tubulure et clamp.
- b) Photo du système
- c) Cathéter de deuxième génération
- d) Procédure sur colon de porc

## 2.2 Résultats des bistouris bi-fonction injectant du sérum physiologique:

Le système ERBE a rapidement montré qu'une injection haute pression de sérum physiologique apportait un bénéfice en réduisant très significativement les perforations comparativement au Dual Knife®, et ce dans les mains japonaises et européennes les plus expertes<sup>30</sup> sur un modèle de colon de cochon réputé pour sa grande difficulté.

Le même gain en terme de perforation a été montré avec le système français Nestis® Enki 2 faisant diminuer significativement le taux de 36% à 4 % dans des mains expertes<sup>31</sup> sur le colon de cochon (**Figure 8**). Ce système était comparé au bistouri DualKnife® de la société Olympus® qui est un instrument de référence en dissection sous-muqueuse mais qui ne permet que la coupe électrique alors que l'injection doit se faire manuellement (pression basse) avec un autre instrument de type aiguille. Pour l'expert, le taux de perforation était divisé par neuf avec le système Nestis® avec injection haute pression (10 bars) de sérum physiologique et par deux pour l'opérateur débutant. De même, le temps de procédure était réduit de manière significative pour l'opérateur expert. L'injection haute pression permet

donc de gagner du temps et d'améliorer la sécurité de la procédure comme vous le verrez dans l'article ci-joint publié dans le journal *Endoscopy* (**Annexe 4**). Les principaux résultats de cette étude menée sur colon de porc sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tables**

	<b>Expert (VL)</b>			<b>Beginner (MC)</b>		
	ENKI-2	Dual Knife	p	ENKI-2	Dual Knife	p
Number of lesions	25	25		22	23	
Proximal colon / Distal colon / Rectum	12 / 9 / 4	13 / 6 / 6	0.593	9 / 4 / 9	11 / 3 / 9	0.852
Surface of lesions (mean $\pm$ SD, mm <sup>2</sup> )	736 $\pm$ 279	690 $\pm$ 310	0.586	934 $\pm$ 405	673 $\pm$ 312	<b>0.021</b>
Fluid volume (mean $\pm$ SD, ml)	41.9 $\pm$ 14.0	57.3 $\pm$ 29.6	<b>0.025</b>	148.2 $\pm$ 54.4	68.0 $\pm$ 33.0	<b>0.000</b>
Procedure time (mean $\pm$ SD, min)	18.9 $\pm$ 8.0	25.6 $\pm$ 13.0	<b>0.034</b>	33.4 $\pm$ 14.7	32.4 $\pm$ 13.5	0.828
Preventive hemostasis	21 of 25	21 of 25	1	18 of 22	14 of 23	0.277
Hemorrhages	5 of 25	4 of 25	1	6 of 22	11 of 23	0.208
Perforations	1 of 25	9 of 25	<b>0.011</b>	4 of 22	9 of 23	0.189

**Table 1.** Results of the study for the two operators with the two methods

Variable	Standardized coefficients (beta)	t	p
ENKI-2 catheter	-0.156	-1.696	0.093
Surface	0.039	0.410	0.683
Experienced operator	-0.494	-5.250	<b>0.000</b>
Proximal colon	0.387	3.564	<b>0.001</b>
Distal colon	0.442	4.047	<b>0.000</b>

**Table 2.** Multiple linear regression results. Dependent variable is the procedure time. The standardized residuals are normally distributed.

**Figure 8.** Principaux résultats de l'étude Nestis® Enki 2 versus DualKnife® sur colon de porc.

### 2.3 Première expérience humaine :

Fort des bons résultats obtenus chez l'animal, nous avons mené une étude prospective monocentrique afin d'évaluer ce système avec injection de sérum physiologique chez l'homme dans les différentes localisations du tube digestif (œsophage, estomac et colorectum). Au total, 18 patients ont bénéficié de ce traitement sans aucune complication à type de perforation (tableau 4). Aucun problème technique n'a eu lieu et le bistouri a pu être utilisé dans différentes situations en vision directe et rétrovision sans altération du pouvoir d'injection. En effet, les endoscopes sont des tubes souples capables à leur extrémité de se retourner sur eux mêmes jusqu'à 210° ; cette manœuvre s'appelle rétrovision et a l'avantage de réduire les contractions de l'intestin (car la taille de l'intestin est maintenue par l'endoscope) et de stabiliser la zone de travail. Au contraire, elle présente



l'inconvénient d'augmenter les résistances dans le canal opérateur et ainsi de réduire le pouvoir d'injection de certains bistouris comme l'ERBE. Avec 0% de perforation, ce bistouri semblait extrêmement prometteur en terme de sécurité. Les résultats de cette étude sont en cours de soumission à *Surgical endoscopy* (**Annexe 5**).

	<b>Stomach</b>	<b>Esophagus</b>	<b>Rectum</b>	<b>Total</b>
<b>Number of cases</b>	3	6	9	18
<b>Mean Maximal diameter (cm)</b>	3.2 (SD: 0.9)	3.2 (SD: 0.9)	5.8 (SD: 3.4)	4.5 (SD: 3.6)
<b>Mean duration (min)</b>	55.0 (SD: 32.8)	54.7 (SD: 13.6)	76.3 (SD: 50.8)	65.6 (SD: 50.5)
<b>Surface (ellipse area) (cm<sup>2</sup>)</b>	6.5 (SD: 3.5)	5.2 (SD: 2.3)	21.4 (SD: 21.1)	13.5 (SD: 7.1)
<b>Speed (surface/time) (cm<sup>2</sup>/min)</b>	0.19 (SD: 0.06)	0.16 (SD: 0.04)	0.30 (SD: 0.13)	0.24 (SD: 0.19)
<b>Perforations</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Injection issue</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau 4.** Résultats de la première étude humaine.

## **2.4 Injection de solutions visqueuses macromoléculaires :**

### **2.4.1 Intérêt des solutions visqueuses :**

Comme nous le disions préalablement, il faut avoir un bon soulèvement pour travailler en sécurité dans un espace élargi au sein de la sous-muqueuse. Le liquide doit avoir au mieux deux propriétés, celle d'être conductrice pour le courant et celle de ne pas altérer les tissus biologiques. C'est pourquoi le sérum physiologique était initialement la solution de référence. Pourtant, plusieurs travaux se sont rapidement intéressés à des solutions non toxiques pour les tissus mais diffusant moins vite que le sérum salé particulièrement fluide. Une solution a rapidement pris le dessus sur ses concurrentes avec l'acide hyaluronique qui présente de nombreux avantages : il s'agit d'un fluide visqueux qui ne déshydrate pas les tissus et qui a des propriétés cicatrisantes<sup>32-34</sup>. Ce fluide a rapidement montré d'importants

bénéfices pour la procédure donnant un soulèvement plus stable, plus « consistant » et diffusant beaucoup moins. L'impact clinique a également été démontré puisque cette solution a permis de réduire le nombre d'injections nécessaires et donc le temps de procédure mais aussi les taux de perforation<sup>32,35-37</sup>. Le problème de ce produit est essentiellement son coût qui n'est pas compatible avec une utilisation à grande échelle dans des pays comme la France où un remboursement spécifique n'existe pas pour la dissection sous-muqueuse. Des stratégies alternatives ont donc été progressivement développées avec des solutions moins onéreuses offrant des propriétés intéressantes pour l'ESD. Tous les solutés macromoléculaires visqueux apportent le même bénéfice de soulèvement mais sont souvent hyperosmolaires ce qui peut produire une déshydratation des tissus autour de la zone de résection et gêner la cicatrisation<sup>32</sup>. Aucune solution n'a permis pour le moment d'égaliser l'acide hyaluronique à bas prix mais des alternatives intermédiaires comme la solution de mélange de sucres développée par l'équipe Japonaise de Yahagi et al<sup>35</sup> (Glycérol 5%, Fructose 10%, sérum physiologique) ou l'hydroxyéthylstarch (Voluven®, Fresenius Kabi, France) ont vu leur utilisation croître. Leur capacité de soulèvement est cependant beaucoup moins bonne que le hyaluronate à 0.5% et ces solutions n'ont pas d'effet cicatrisant. Nous avons participé avec la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot au processus de validation de la préparation de mélange de Glycérol qui est maintenant produite pour notre institution mais également exportée vers d'autres hôpitaux et cliniques pour faciliter les procédures. Le processus de préparation et de stabilisation a été publié dans les *Annales pharmaceutiques françaises*<sup>38</sup> (**Annexe 6**).

Enfin, de véritables gels ont été testés pour assurer un soulèvement long et solide avec des candidats très intéressants sur le plan théorique : les poloxamers. Une des limites des produits visqueux est la difficulté de les injecter dans la sous-muqueuse au travers de nos aiguilles qui mesurent environ 1m 40 de long pour des raisons de frottement. En effet, les frictions à l'intérieur de la tubulure rendent la progression du produit très difficile et c'est pourquoi les poloxamers étaient si intéressants. Ces polymères ont en effet la propriété d'être fluide à froid et de devenir très visqueux à plus haute température<sup>39</sup>. Certains d'entre eux peuvent ainsi être fluides à 20°C et devenir visqueux dans l'organisme à 37°C permettant d'être facilement injectés au travers des aiguilles mais de retrouver leur effet visqueux une fois dans la sous-muqueuse. Une expérience préliminaire avait été menée en Espagne pour des mucosectomies<sup>40</sup> avec une bonne efficacité de ces solutions chez l'animal mais non suivies d'expériences humaines.

#### **2.4.2 Capacité d'injection du système Nestis**

Une des grandes limites du système ERBE utilisant une pompe est son incapacité d'injecter des liquides non fluides. Le système Nestis®, avec sa chambre de pression et son cathéter beaucoup plus souple semblait autoriser ces injections sur des expériences préliminaires que nous avons menées dans notre laboratoire sur modèles animaux. Nous avons donc tenté à plus grande échelle de démontrer cet atout en utilisant les solutions les plus utilisées dans le monde pour la dissection sous-muqueuse avec : l'acide hyaluronique 0.5%, le mélange glycérol fructose, l'hydroxyéthyl starch, et le poloxamer 27 synthétisé par la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot. L'ensemble de ces injections a été possible y compris lors de procédures de longue durée (Tableaux 5 et 6) sans obstruction du cathéter, aussi bien en vision directe qu'en rétrovision de l'endoscope, position connue pour augmenter les résistances et réduire les capacités d'injection du système ERBE.

<b>Solution</b>	<b>HES</b>	<b>Glycerol mix</b>	<b>Hyaluronate</b>	<b>Poloxamer mix</b>	<b>Saline Serum</b>
<b>Maximal diameters</b>	12 x 6 cm	14 x 7 cm	10 x 7.5 cm	11.5 cm x 8cm	11 x 6 cm
<b>Duration</b>	165 min	210 min	47 min	51 min	55 min
<b>Surface (ellipse area)</b>	56 cm <sup>2</sup>	77 cm <sup>2</sup>	59 cm <sup>2</sup>	72 cm <sup>2</sup>	52 cm <sup>2</sup>
<b>Perforation</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau 5.** Résultats de l'injection des différentes solutions lors d'une procédure de longue durée

<b>Solution</b>	<b>HES (10 ESD)</b>	<b>Glycerol mix (10 ESD)</b>	<b>Hyaluronate (10 ESD)</b>	<b>Poloxamer mix (10 ESD) (after comparative part)</b>
<b>Mean Maximal diameter</b>	4.3 cm	3.6 cm	3.9 cm	3.4 cm
<b>Mean duration</b>	25.8 min	21.2 min	24 min	8.6 min
<b>Speed (surface/time)</b>	0.41 cm <sup>2</sup> /min	0.40 cm <sup>2</sup> /min	0.44 cm <sup>2</sup> /min	1.09 cm <sup>2</sup> /min
<b>Perforation</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Injection issue</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

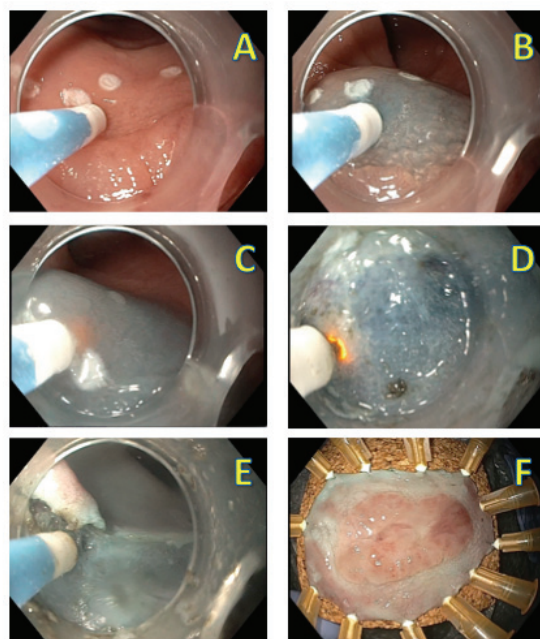
**Tableau 6.** Résultats de l'injection lors de 10 procédures (5 en vision directe et 5 en rétrovision) avec différentes solutions.

Restait ensuite à démontrer que l'association d'un bistouri avec injection haute pression et les solutions visqueuses était positive. En effet, prises indépendamment, ces deux optimisations améliorent le temps de procédure et le risque de perforation mais leur association n'avait jamais été évaluée pour des raisons techniques puisqu'aucun autre système ne l'autorisait. Nous avons donc mené une étude comparative prospective sur estomacs de porcs opposant le système Nestis® Enki 2 avec injection de sérum physiologique au même système avec injection de hyaluronate. Les résultats de ces tests ont été positifs avec un gain significatif de 25% pour le temps de procédure (Tableau 7) et ont été rapportés dans le journal *Surgical Endoscopy*<sup>41</sup> (**Annexe 7**).

<b>Solution</b>	<b>Saline 0.9%</b>	<b>Hyaluronate 0.5%</b>	<b>Statistics</b>
<b>Mean Maximal diameter</b>	4.0 cm	4.2 cm	p=0.242
<b>Mean duration</b>	12.9 min	10.7 min	p=0.002
<b>Surface (ellipse area)</b>	9.9 cm <sup>2</sup>	10.8 cm <sup>2</sup>	p=0.483
<b>Speed (surface/time)</b>	0.80 cm <sup>2</sup> /min	1.08 cm <sup>2</sup> /min	p<0.001
<b>Perforations</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	NS
<b>Injection issue</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	NS

**Tableau 7.** Résultats de l'étude comparative Nestis® Enki 2 sérum physiologique versus Nestis® avec injection de hyaluronate.

Fort de cette expérience animale, nous avons ensuite utilisé cette association chez l'homme avec au total 45 malades traités dans 4 centres experts à Lyon (Hôpitaux Edouard Herriot et Mermoz) mais également à Marseille (Institut Paoli Calmettes) et à Bruxelles (Université de Louvain) sans aucune perforation survenue. Les procédures ont donc été menées dans de très bonnes conditions de sécurité et avec très peu de problèmes techniques (**Figure 9, tableau 8**). Ce travail rétrospectif a été rapporté dans la revue *Endoscopy International Open* (**Annexe 8**).



**Figure 9.** Exemple de procédure dans le rectum avec le système Nestis® Enki 2 injectant le mélange de glycérol.

	All
<b>Number of procedures</b>	<b>45</b>
<b>Esophagus</b>	<b>10</b>
<b>Stomach</b>	<b>11</b>
<b>Duodenum</b>	<b>1</b>
<b>Ascending Colon</b>	<b>1</b>
<b>Rectum</b>	<b>22</b>
<b>R0 resection</b>	<b>41</b> (91.1%)
<b>Mean Maximal diameter (cm)</b>	<b>4.8</b> (SD=2.4)
<b>Mean Duration (min)</b>	<b>79.9</b> (SD=50.3)
<b>Mean area (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>19.8</b> (SD=17.7)
<b>Speed (cm<sup>2</sup>/min)</b>	<b>0.27</b> (SD=0.18)
<b>Length of stay (days)</b>	<b>2.8</b> (SD=1.3)
<b>Bubble around rectum</b>	<b>2</b> (4.4%)
<b>Delayed bleedings</b>	<b>2</b> (4.4%)
<b>Injection issues</b>	<b>6</b> (13.3%)

**Tableau 8.** Résultats de l'étude rétrospective humaine multicentrique associant système Nestis® et injection de mélange de glycérol.

## **2.5 Optimisations du bistouri et de la machine :**

### **2.5.1 Evaluation des limites du système et corrections apportées :**

#### **2.5.1.1 Lenteur de la coupe électrique :**

##### **2.5.1.1.1 Test de mesure :**

Lors d'un match comparatif avec le bistouri de référence DualKnife® d'Olympus mené au Japon à Hachioji, un test des vitesses de coupe muqueuse a été mené sur intestin animal de porc. Le test consistait à réaliser après injection de sérum physiologique une incision muqueuse sur 2 cm en mesurant le temps nécessaire et le nombre d'impulsion du générateur électrique. Le Dual Knife® était clairement supérieur avec seulement 40 impulsions du générateur contre 75 pour le bistouri Nestis® et 80 pour l'ERBE Hybrid Knife®, se traduisant en pratique par une coupe beaucoup plus franche du bistouri DualKnife® autorisant un geste beaucoup plus précis. Nous mesurons aussi la largeur de blanchiment de la muqueuse autour de l'incision témoignant du phénomène de carbonisation en marge de la coupe. Ce phénomène était beaucoup plus marqué pour le Nestis® et l'Hybrid Knife® alors que la coupe était beaucoup plus net avec le bistouri Olympus®.

##### **2.5.1.1.2 Evolutions apportées :**

Fort de ce constat, une première évolution géométrique a été proposée afin de se rapprocher au maximum des dimensions du Dual Knife®. Les dimensions du Dual Knife® sont de 0.4 mm pour l'électrode et environ 0.8 mm sur l'extrémité distale alors que l'électrode du bistouri Nestis mesurait 0.8 mm de diamètre et 1.2 mm au niveau du plateau. Pour des raisons techniques liées à l'injection, le diamètre minimale possible de l'électrode est de 0.5 mm pour le Nestis® afin de garder la fonction d'injection à l'intérieur de l'électrode. Le plateau a ainsi été ramené à une taille de 0.8 mm pour réduire la différence entre électrode et plateau. Un prototype a donc été dessiné à notre demande puis essayé sur modèles animaux. Le premier test a consisté à comparer les vitesses de coupe sur estomac de porc. Avec ce nouveau design d'électrode, les vitesses de coupe des deux bistouris étaient identiques avec environ 40 décharges du générateur pour les deux cathéters. Cette expérience était reproduite 5 fois pour confirmation du caractère reproductible des résultats.

Par ailleurs, la résistance du bistouri a été évaluée sur colon de porc vivant à l'école de chirurgie de Nancy. Plus de 10 procédures ont été réalisées avec des utilisations prolongées du bistouri sur plusieurs heures. Aucune perforation n'est survenue et l'obstruction du cathéter survenait tardivement après plus de deux heures d'intervention pour deux des 4 cathéters testés. Ces obstructions survenaient surtout avec injection de solutions visqueuses comme le hyaluronate et en conditions hémorragiques.

En conclusion, une électrode plus fine apporte une vitesse de coupe plus rapide avec moins de charbonnage et moins de blanchiment de la muqueuse environnante, en

faisant un outil plus précis dans des mains entraînées mais potentiellement plus dangereux pour les débutants.

### **2.5.2.2 Ouverture de l'électrode en conditions de rétrovision :**

#### **2.5.2.2.1 Test pratiqué :**

Un test comparatif simple consistant à ouvrir et fermer le cathéter en rétrovision maximale (béquillage up max) a été réalisé dix fois consécutives. Le Nestis® et le Dual Knife® s'ouvraient et se fermaient à la demande lors des 10 expériences sans délai alors que la rigidité de l'ERBE Hybrid Knife® provoquait une ouverture lente et incomplète, ou bien retardée avec d'abord une ouverture de 3 mm puis secondairement en quelques secondes une ouverture complète. Le même phénomène était remarqué à la fermeture avec une électrode dépassant encore d' 1.5 mm pendant quelques secondes après fermeture. La conséquence pratique est la nécessité d'attendre pour avoir une longueur d'électrode stable rendant la situation potentiellement dangereuse en cas d'ouverture ou fermeture inadéquate entre la position de la poignée et la réalité de l'électrode distale (ex position fermée mais électrode restant ouverte de quelques millimètres).

En conclusion, la souplesse du Nestis® plus importante que l'Hybrid Knife® semble un atout majeur avec un outil répondant rapidement et de manière adaptée aux mouvements d'ouverture-fermeture.

### **2.5.2.3 Souplesse du cathéter et mobilité de l'endoscope**

#### **2.5.2.3.1 Confrontation aux autres bistouris :**

Le test pratiqué consistait en la mesure de l'angle maximale atteint par l'endoscope en béquillage up maximal sans puis avec le cathéter dans le canal opérateur. En effet, les endoscopes thérapeutiques ont un angle de béquillage de 210° pour permettre de travailler en rétrovision complète dans les zones difficiles d'accès comme le cardia ou le rectum. Les bistouris introduits dans le canal opérateur apportent une rigidité supplémentaire qui limitent toujours ce béquillage et réduisent le potentiel de rétroflexion de l'endoscope.

Nous avons donc comparé la rétroflexion d'un gastroscopie standard Olympus® sans bistouri puis en présence de trois cathéters : le Dual Knife® Olympus®, l'ERBE Hybrid Knife® et le Nestis® Enki II®. En l'absence de cathéter, l'endoscope se courbait à 210° contre respectivement 200° pour le Dual Knife®, 175° avec l'ERBE® et 200° pour le Nestis®. La limite de 180° est très importante car en dessous, il n'est pas réellement possible d'être tangent à la paroi intestinale en rétrovision et le risque de perforation est théoriquement augmenté.

Les mêmes résultats étaient obtenus en béquillage latéral droit et gauche.

En conclusion, la souplesse du Nestis® est équivalente à celle du Dual Knife® et reste compatible avec le travail en rétrovision en ne gênant pas la mobilité de l'endoscope. Au contraire, l'utilisation de l'ERBE® diminue la mobilité de l'endoscope et limite le travail en rétroflexion.



#### **2.5.2.4 Obstruction du cathéter en conditions hémorragiques :**

##### **2.5.2.4.1 Confrontation aux autres bistouris :**

Le test réalisé pour évaluer cette fonction consistait à déposer du sang de porc sur de la muqueuse et d'entraîner un charbonnage (avec un courant de coagulation) de l'extrémité du bistouri pour en obstruer progressivement l'orifice d'injection. Quatre bistouris étaient comparés : le prototype de Flush Dual Knife® (Dual Knife® avec fonction d'injection via le cathéter et non au travers de l'électrode), l'ERBE Hybrid Knife® et le Nestis Enki II® dans ses deux versions 0.8 et 0.5 mm de diamètre d'électrode.

L'obstruction survenait très tôt pour le Flush Dual Knife® sans possibilité de désobstruction avec le jet d'eau. Plus tardivement, l'obstruction apparaissait pour le Nestis Enki 2® aiguille 0.8 mm puis le 0.5 mm plusieurs minutes plus tard et avec la possibilité de désobstruer lors des premières obstructions en injectant sous pression. On ne parvenait pas à obstruer complètement l'Erbe Hybrid Knife® qui gardait un petit jet sans être en mesure de soulever la muqueuse.

En conclusion, le charbonnage conduit à l'obstruction progressive de l'orifice d'injection du bistouri. La réduction du calibre de l'électrode permet de diminuer ce problème en réduisant le charbonnage.

#### **2.5.2.5 Bullage des solutions injectées :**

##### **2.5.2.5.1 Propre à certaines solutions :**

Les tests réalisés à Louvain avec le carboxyméthylcellulose et la gélatine fluide (Geloplasma®) ont montré l'apparition rapide de bulles en très grand nombre dans la solution qui avait une tendance à mousser sous pression. Ces solutions n'étant pas utilisées très couramment en France, nous avons proposé de les substituer par des solutions aux performances équivalentes mais qui ne génèrent pas de bulles à la mise sous pression. Les solutions alternatives sont donc le mélange de glycérol, l'hydroxyéthyl starch (Voluven®) et le hyaluronate de sodium 0,5%.

##### **2.5.2.5.2 Lié à la position de la poche dans la machine :**

Initialement, la poche de liquide à injecter était posée dans la chambre de haute pression avec un branchement de la tubulure au sommet de la poche contrairement aux poches de perfusions classiques pendues par le haut avec une connectique prenant le liquide à la partie déclive de la poche. Dans cette configuration, en cas de purge imparfaite de la tubulure reliée au cathéter, des injections d'air et de bulles ont été notées en cours de procédure. Après plusieurs expériences, nous avons compris que la géométrie de la poche évoluait en cours de procédure sous l'effet de la pression et en fonction du volume de liquide restant. Ainsi, lorsque les bulles d'air restant dans la poche d'injection se retrouvent en face de la tubulure branchée, celles-ci sont expulsées sous pression et arrivent au bout du bistouri produisant une injection d'air ou un bullage sur la zone de travail délétère pour la vision de la zone opératoire. Nous avons donc repensé la géométrie de la cassette et de la tubulure permettant d'inverser la poche de perfusion dans la machine avec une tubulure branchée à la partie déclive de la poche et

une poche suspendue par un petit crochet dans la chambre de pression. Avec ce système respectant la gravité, les bulles d'air restent piégées à la partie supérieure de la poche et ne sont plus expulsées de manière aléatoire mais uniquement lorsque la poche de perfusion est vide, indiquant alors la nécessité de changer la poche de perfusion pour poursuivre l'intervention.

#### 2.5.2.6 Interface peu intuitive de la machine :

L'interface informatique de l'écran a été complètement repensée et simplifiée pour éliminer certains chargements très longs, permettre à l'opérateur de choisir le mode adapté à la solution choisie (sérum physiologique, macromolécules) avec une adaptation automatique de la pression d'injection en fonction de cette solution, simplifier les étapes permettant d'installer la tubulure dans la chambre et faciliter la compréhension des diverses manœuvres d'installation par un film explicatif guidant l'aide opératoire pas à pas.

### 3 Faciliter la formation à la dissection sous-muqueuse

#### 3.1 Justification d'une formation dédiée à la dissection sous-muqueuse

La dissection sous-muqueuse est une technique difficile et il est désormais démontré qu'elle s'acquiert avec une longue courbe d'apprentissage durant laquelle les complications diminuent et la qualité de résection s'améliore. Avant de débiter les procédures humaines, il est nécessaire d'atteindre un certain niveau de pratique avec une bonne efficacité (> 80 % de résections complètes) et de sécurité (moins de 5% de perforation).

Plusieurs études européennes ont montré un risque très important de perforation compris entre 14 et 18%<sup>15</sup> lors des premières procédures chez l'homme en l'absence de formation préalable. Des résultats similaires ont été montrés chez l'animal avec près de 22 % de perforations lors des premiers cas sur cochon vivants pour des endoscopistes européens pourtant expérimentés<sup>42</sup>. Au contraire, les taux de perforation diminuaient à 9.7% l'année suivant la formation initiale<sup>43</sup>. En parallèle, la qualité de résection s'améliore progressivement avec une augmentation du nombre de résections complètes avec marge histologique (R0). Par exemple, Iacopini et al ont montré qu'après un entraînement sur modèle animal, les taux de résection R0 dépassaient 80 % après 5 procédures humaines dans le rectum<sup>43</sup>.

**Pour les débutants, les taux de complications élevés et les résultats insuffisants des premières procédures interdisent de débiter cette technique d'emblée chez l'homme.** Cette procédure exige de nouvelles compétences techniques quel que soit le niveau d'expertise de l'opérateur en endoscopie interventionnelle (EMR, cathétérisme biliaire) et justifie donc d'une formation préalable. Bien qu'il n'existe pas de recommandations précises pour l'instant, un certain nombre d'étapes semblent indispensables pour se former progressivement :

- Il faut bien sûr avoir une bonne expérience en endoscopie générale et interventionnelle avant de débiter l'ESD. En effet, **le contrôle de l'endoscope est un élément clef de la procédure et se fait le plus souvent à une seule main sur la poignée tandis que l'autre assure les mouvements de torsion de l'endoscope (ou *torking*)**. Les experts japonais

considèrent à ce titre que la maîtrise de la colonoscopie en ne se servant que de la main gauche pour les béquillages est un bon préalable à l'ESD<sup>44</sup>. Il paraît également indispensable de maîtriser les techniques d'hémostase endoscopique et de fermeture des perforations avant les premiers cas sans supervision.

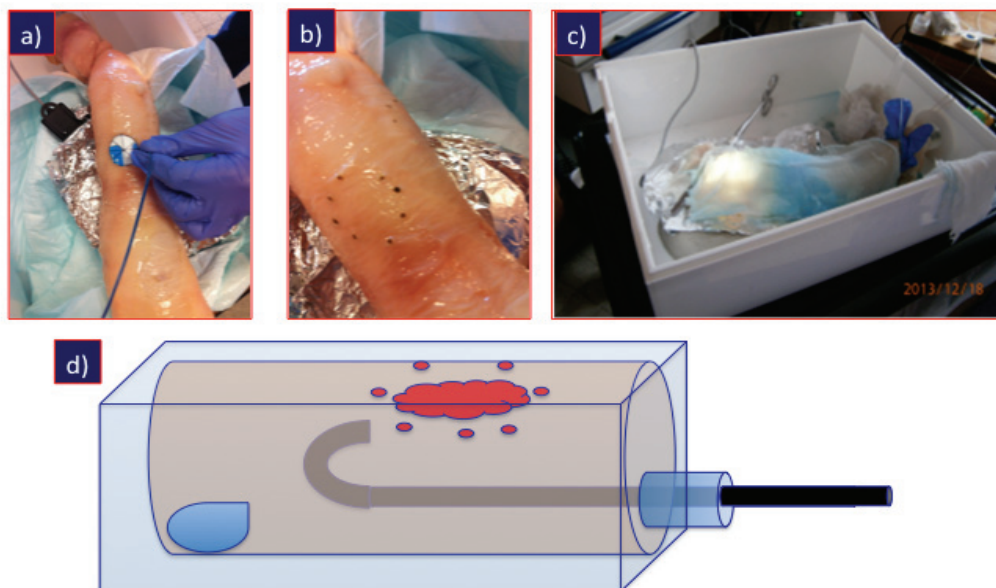
- **La théorie ainsi que les indications de l'ESD doivent être comprises.** En effet, la notion de résection monobloc avec marges verticales et horizontales saines (R0) est une notion assez nouvelle en endoscopie et représente la justification essentielle de cette technique. De même, les différentes étapes de la procédure, les outils et la stratégie doivent être connus. Il existe désormais de nombreux supports d'information (films, enseignements, livres) pour comprendre les bases de la technique.
- **Il est ensuite nécessaire d'observer attentivement un certain nombre de procédures (20 au minimum) puis d'assister un opérateur (au moins 5 cas)** afin de comprendre les stratégies et la gestion des complications<sup>44</sup>.
- **Les modèles animaux ex-vivo sont très utiles pour acquérir les gestes initiaux et prendre en mains les outils.** De nombreuses études ont montré l'intérêt des estomacs de porcs isolés pour l'apprentissage de nouvelles techniques et pour tester de nouveaux matériels<sup>41</sup>. En France, ce modèle reproduit les conditions anatomiques humaines assez fidèlement et est assez simple à trouver. Cela risque désormais d'être plus difficile car une nouvelle directive sanitaire interdit aux abattoirs de libérer les estomacs sans les fendre en entier. D'autre part, la muqueuse et le muscle étant beaucoup plus épais que chez l'homme, les taux de perforations sont très inférieurs à 5 % pour les débutants et ne reproduisent pas toujours la difficulté de l'ESD humaine. D'autres modèles sont peut être plus exigeants et reproduisent d'avantage les conditions de la paroi digestive humaine comme le colon de bovin que nous avons évalué dans le service<sup>45</sup> (cf 3.2 Modèle de colon, Annexe 9). **Il est désormais accepté qu'un minimum de 30 procédures sur modèle animal isolé représente un préalable nécessaire pour réduire le risque de perforation** et atteindre des taux de résection R0 satisfaisants<sup>46</sup>. **Ces organes isolés permettent d'acquérir les gestes techniques sans sacrifier d'animaux ce qui en fait probablement le modèle de choix pour débiter.**
- Les modèles in-vivo apportent en plus la gestion des mouvements respiratoires, des hémorragies et des perforations en conditions réelles. Toutefois, les saignements dans l'estomac de cochon sont beaucoup moins importants que chez l'homme et les mouvements respiratoires sont moindres. Le colon de porc est un modèle très exigeant avec des taux de perforation supérieurs à 20% dans les premières expériences mais avec de grandes variabilités de difficulté selon le poids de l'animal et par ailleurs la préparation pour le nettoyage du colon des animaux était assez complexe<sup>30,31</sup>. Certains experts recommandent de faire au moins 5 procédures sur animal vivant pour s'habituer aux hémorragies et apprendre à les prévenir par une coagulation prophylactique des vaisseaux. Plusieurs workshops (Salzburg, Strasbourg, Olympus® Hambourg) permettent désormais ce genre d'entraînement sur quelques jours.
- **Les premiers cas chez l'homme doivent être sélectionnés (cas faciles) et faits en présence d'un opérateur expérimenté.** En effet, pour limiter les risques et le temps de procédure, la localisation et la taille de la lésion sont des points cruciaux. Si l'antrum gastrique est la situation de choix en Asie car plus facile et moins risquée, la rareté de ces lésions en Europe doit faire rechercher une alternative. Le moyen rectum, à distance de l'anus (au moins 1 à 2 cm) remplit les conditions de relative facilité et surtout de faibles conséquences en cas de perforation. **L'une des premières réunions d'experts**

européens sur le sujet avait proposé le rectum comme site d'apprentissage dans nos pays de forte incidence des lésions colo-rectales<sup>47</sup>. Dans la mesure du possible, l'apprentissage en présence d'un expert pour reprendre la main en cas de situation difficile ou de complication est une option souhaitable et largement recommandée au Japon<sup>44</sup>. **D'autre part, il faut commencer par de petites lésions (25 mm environ) pour limiter le temps de procédure et le risque de complications.** Enfin, les lésions pouvant être associées à de la fibrose (récidive, résection incomplète préalable, radiothérapie, large nodule traumatisé) doivent être réservées aux experts car de résection très difficile et chronophage.

- **Un apprentissage très progressif semble nécessaire en allant petit à petit vers des cas plus difficiles.** Selon les experts japonais, un opérateur devient autonome après 50 procédures dans l'estomac, et cette expérience leur semble nécessaire avant de passer aux dissections œsophagiennes ou coliques. La courbe d'apprentissage en débutant d'emblée par le rectum n'est pas connue pour l'instant mais il en est probablement de même. Par contre, il est établi qu'il existe une différence importante entre le rectum et le colon en termes de difficultés et de complications et que la dissection colique doit être réservée à des opérateurs très expérimentés.
- Enfin, cette technique exigeante répond probablement aux mêmes règles que de nombreuses autres techniques endoscopiques ou chirurgicales pour entretenir ses compétences. Certains experts avancent les chiffres d'un minimum de 10 à 20 ESD annuelles pour rester performant en termes de résection R0 sans complication.

### **3.2 Modèle de colon de bovin :**

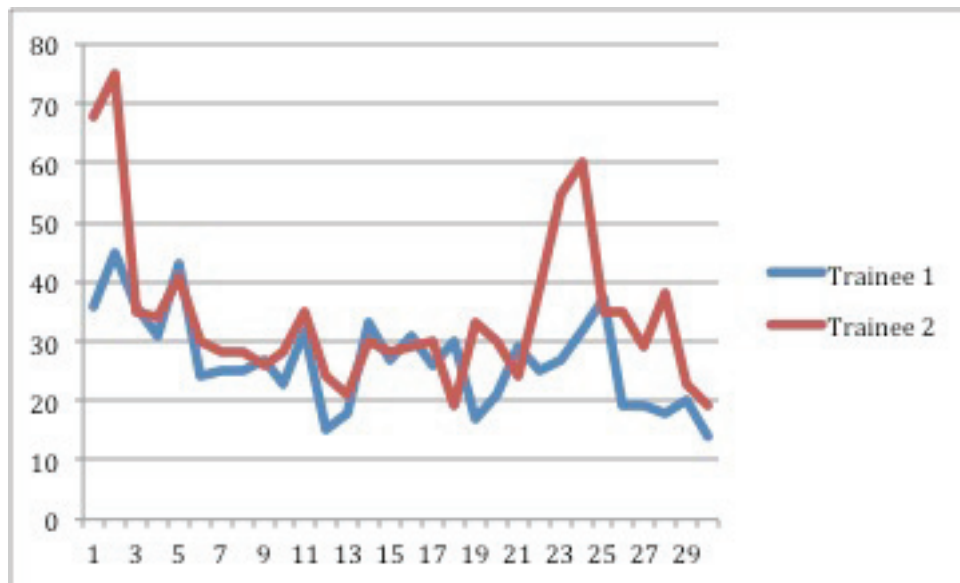
Comme nous venons de l'évoquer dans le paragraphe précédent de formation à la dissection sous-muqueuse, nous avons besoin de modèles animaux pour apprendre les bases de la technique de dissection sous-muqueuse afin d'éviter des complications inutiles sur les premiers cas chez l'homme. Si l'estomac de porc a longtemps été le seul modèle répandu, il présente quelques désavantages notamment en raison d'une muqueuse et d'un muscle très épais réduisant considérablement le risque de perforation par rapport à l'homme. Des modèles plus exigeants sont nécessaires pour se mettre dans des conditions plus proches de la finesse de l'intestin humain. Nous avons donc développé en collaboration avec un des services de référence Japonais pour la dissection colique un modèle de rectum de vache pour l'entraînement des étudiants (**Figure 10**).



**Figure 10.** Modèle de colon de vache

- a) marquage de la lésion simulée
- b) lésion simulée de 3 cm de diamètre
- c) installation de la lésion dans boîte de travail
- d) placement de l'endoscope avec gravité favorable

Ce modèle permet une formation efficace des étudiants puisqu'une courbe d'apprentissage en terme de réduction du temps de procédure et des complications a pu être mise en évidence sur les 32 procédures faites par chacun des 2 étudiants (**Figure 11**). Par ailleurs, cette étude a objectivé l'hétérogénéité des intestins de bovins lorsque l'âge de l'animal est inférieur à un an (**tableau 9**). Une des conclusions de l'étude est donc de préférer des bovins adultes pour homogénéiser le modèle et permettre de mener des études comparatives. Ce travail a été publié dans le journal *Surgical Endoscopy* en janvier 2015<sup>45</sup> (**Annexe 9**). Un projet à grande échelle avec 60 étudiants a ensuite été mené parallèlement à Lyon et Tokyo pour étudier deux voies de formation différentes avec ou sans l'aide d'un logiciel dédié à la formation montrant les différentes étapes et les manœuvres à réaliser pour y parvenir. Ce protocole est terminé à Lyon mais nous sommes en attente des résultats de Tokyo pour réaliser l'analyse globale des résultats et envisager une publication.



**Figure 11.** Evolution du temps de procédure pour les deux étudiants

	Number	Complete	En bloc	Perfor- -ation	Mean Time (min)	m Area (cm <sup>2</sup> )	Speed (cm <sup>2</sup> /min)
<b>Calf</b>	14	10 71%	9 64%	3 21%	55.9	15.6	0.24
<b>Cow</b>	50	50 100%	49 98%	1 2%	27.0	15.1	0.59
<b>Stats</b>		p=0.002		p=0.12	p<0.001	p= 1	p<0.001
<b>Total</b>	64	60	58	4	33.3	15.0	0.52

m area: measured area

**Tableau 9.** Résultats selon l'âge du bovin : veau ou adulte de plus d'un an.

#### 4 Optimisation de la stratégie de procédure :

##### 4.1 Technique du tunnel

Comme déjà évoqué, dans la technique classique de dissection œsophagienne, après le marquage, le temps suivant consiste à inciser l'ensemble de la muqueuse autour de la lésion avant de commencer la dissection. Cela rend souvent la dissection difficile en fin de procédure car il est difficile de tendre la lésion et d'élargir le plan sous muqueux. Pour compenser cela, les japonais proposent la technique de traction par clip, celui ci étant fixé sur la lésion et tendu en parallèle de l'endoscope par une ficelle tenue à la bouche. **La technique du tunnel représente une alternative, puisqu'elle permet de maintenir la tension de la lésion par ses deux bords latéraux (Figure 6).** En effet, dans cette stratégie, les incisions proximale et distale sont d'abord réalisées puis la dissection est menée de la partie

orale à la partie anale sous la lésion sans toucher à ses bords latéraux. La lésion est ainsi tendue comme une corde de violon entre ses deux bords ce qui élargit naturellement l'espace sous-muqueux et facilite grandement la dissection. Après un travail préliminaire sur le porc<sup>19</sup> ayant permis de mettre au point cette technique, son application à l'homme semble faciliter la procédure et est devenu notre standard à l'hôpital E. Herriot. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue Endoscopy (**Annexe 1**).



## **Conclusion :**

Dans cette thèse, nous avons travaillé sur les différents versants de la technique de dissection sous-muqueuse et les problèmes que pose ce geste aux tendances chirurgicales dans des unités d'endoscopie initialement médicales.

Tout d'abord, nous avons travaillé sur la formation à la technique en développant un modèle d'apprentissage plus adapté à la situation européenne où les lésions colo-rectales sont les plus fréquentes. Ce modèle de rectum de bovin, simple à trouver et à préparer, permet une formation dans des conditions plus proches de la paroi colique humaine que celles offertes par l'estomac de cochon<sup>47</sup>. Un travail à plus grande échelle évaluant les bénéfices d'une aide à l'apprentissage par un logiciel interactif dédié mené sur ce modèle bovin avec 37 étudiants français et japonais est en cours d'analyse et sera publié prochainement. Ensuite, nous avons réfléchi à la stratégie de la procédure pour la rendre plus simple en évaluant précocement la technique du tunnel pour la dissection des lésions œsophagiennes<sup>18</sup>. Cette stratégie permet de maintenir une traction sur les bords lésionnels et nous offre une sorte de « triangulation » en élargissant physiquement la zone de travail. Cette stratégie est devenue un standard pour les résections œsophagiennes dans de nombreuses équipes.

Enfin, nous avons travaillé conjointement avec la société Nestis® au développement d'un outil permettant d'optimiser la procédure de dissection sous-muqueuse en associant les bénéfices des bistouris bi fonction (injectant et coupant avec le même outil), de la haute pression pulsée et des solutions macromoléculaires visqueuses. Le système Nestis® permet pour la première fois cette association et a démontré son intérêt en termes de sécurité et de performance par rapport à la méthode classique utilisant l'aiguille et un bistouri électrique conventionnels. Avec cet outil bi fonction, il n'est plus nécessaire de changer d'instrument puisque toutes les étapes de la procédure sont désormais réalisées avec un seul et même outil. D'autres projets sont déjà prévus avec ce matériel pour étudier ses bénéfices et sa sécurité en dissection colique humaine qui est réputée comme la plus difficile compte tenu de la finesse de la paroi. Enfin, ce matériel offre la possibilité d'injecter sous pression des principes actifs qui pourraient dans le futur permettre de prévenir la survenue de sténoses œsophagiennes ou diriger la cicatrisation. Après avoir tardé et discuté les bénéfices de cette technique face à la mucosectomie classique à l'anse, les équipes européennes mesurent à leur tour l'intérêt de la dissection sous-muqueuse. Cette technique est exigeante, quasi chirurgicale et demande une formation importante en passant par l'animal puis en choisissant des cas humains faciles afin de progresser en sécurité. De nombreuses équipes européennes ont désormais montré que dans des mains entraînées, il s'agit d'une technique efficace et sûre permettant de réduire nettement les récurrences locales tout en prenant des risques faibles de complications. En cas de complication, les solutions endoscopiques existent désormais et permettent de ne pas référer systématiquement le patient aux chirurgiens. Si les bénéfices sont très clairs pour les résections des lésions gastriques, œsophagiennes épidermoïdes et rectales, les preuves de son intérêt restent à faire dans l'œsophage de Barrett face à l'EMR en « *Piece meal* » et pour le colon où la chirurgie laparoscopique est simple et efficace et l'ESD peine encore à s'imposer en Europe. Des recommandations européennes pour les indications et les modalités de formation sont en cours de rédaction afin de standardiser nos pratiques et de faciliter la diffusion de la technique. Si les asiatiques ont longtemps été les seuls experts sur le sujet, les centres experts européens sont désormais nombreux, les entraînements sur animaux sont fréquents et il est désormais possible de progresser rapidement avec des outils dédiés.



## **Bibliographie :**

1. Institut français du cancer (INCA). La situation du cancer en France en 2011.
2. Classification TNM. [www.uicc.org](http://www.uicc.org).
3. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003 Dec;58(6 Suppl):S3–43.
4. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005 Jun;37(6):570–8.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2011 Jun;14(2):113–23.
6. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jul;44(1):8–14.
7. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):367–73.
8. Nishiyama H, Isomoto H, Yamaguchi N, Ishii H, Fukuda E, Machida H, et al. Endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumours of the colorectum in 200 consecutive cases. *Surg Endosc*. 2010 Nov;24(11):2881–7.
9. Pouw RE, Helderdoorn N, Alvarez Herrero L, ten Kate FJW, Visser M, Busch OR, et al. Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases. *Gastrointest Endosc*. 2011 Apr;73(4):662–8.
10. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jun;73(6):1122–34.
11. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 Jul;3(7 Suppl 1):S67–70.
12. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009 Sep;41(9):751–7.
13. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010 Dec;72(6):1217–25.
14. Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc*. 2014 Jan;26 Suppl 1:52–61.
15. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy*. 2011 Aug;43(8):664–70.
16. Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Karpińska K, Marlicz W, Milkiewicz P, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of neoplastic lesions in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Mar 28;19(12):1953–61.
17. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Feb;7(2):149–55.

18. Pioche M, Mais L, Guillaud O, Hervieu V, Saurin J-C, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions. *Endoscopy*. 2013 Oct 28;
19. Lepilliez V, Robles-Medranda C, Ciocirlan M, Lukashok H, Chemali M, Langonnet S, et al. Water-jet dissector for endoscopic submucosal dissection in an animal study: outcomes of the continuous and pulsed modes. *Surg Endosc*. 2013 Mar 7;
20. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, Vieth M, Schumacher B. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2012 Dec;44(12):1105–13.
21. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009 Feb;69(2):350–5.
22. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy*. 2012 Feb;44(2):137–50.
23. Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy*. 2010 Oct;42(10):814–9.
24. Basford PJ, George R, Nixon E, Chaudhuri T, Mead R, Bhandari P. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: comparison of endoscopic mucosal resection (EMR) with hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) techniques and the risks of late delayed bleeding. *Surg Endosc*. 2014 May;28(5):1594–600.
25. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. *Endoscopy*. 2013;45(2):136–7.
26. Probst A, Golger D, Anthuber M, Märkl B, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: learning curve in a European center. *Endoscopy*. 2012 Jul;44(7):660–7.
27. Repici A, Hassan C, Pagano N, Rando G, Romeo F, Spaggiari P, et al. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *Gastrointest Endosc*. 2013 Jan;77(1):96–101.
28. Catalano F, Rodella L, Lombardo F, Silano M, Tomezzoli A, Fuini A, et al. Endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric submucosal tumors: results from a retrospective cohort study. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2013 Oct;16(4):563–70.
29. Schlag C, Wilhelm D, von Delius S, Feussner H, Meining A. EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. *Endoscopy*. 2013;45(1):4–11.
30. Yahagi N, Neuhaus H, Schumacher B, Neugebauer A, Kaehler GF, Schenk M, et al. Comparison of standard endoscopic submucosal dissection (ESD) versus an optimized ESD technique for the colon: an animal study. *Endoscopy*. 2009 Apr;41(4):340–5.
31. Ciocirlan M, Pioche M, Lepilliez V, Gonon N, Roume R, Noel G, et al. The ENKI-2 water-jet system versus Dual Knife for endoscopic submucosal dissection of colorectal lesions: a randomized comparative animal study. *Endoscopy*. 2014 Feb;46(2):139–43.
32. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, et al. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005 Dec;62(6):933–42.
33. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, et al.

Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc.* 2006 Feb;63(2):243–9.

34. Al-Taie OH, Bauer Y, Dietrich CG, Fischbach W. Efficacy of submucosal injection of different solutions inclusive blood components on mucosa elevation for endoscopic resection. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012 Apr 17;5:43–8.

35. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Matsuura T, et al. Different mixtures of sodium hyaluronate and their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2004 Jul;36(7):584–9.

36. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2004 Jul;36(7):579–83.

37. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K, et al. Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 2002 Oct;56(4):507–12.

38. M.L. Tall, D. Salmon, E. Diouf, J. Draï, S. Filali, V. Lépilliez, M. Pioche, D. Laleye, C. Dhelens, T. Ponchon, C. Pivot, F. Pirot. Validation du procédé aseptique et étude de stabilité d'une préparation injectable de fructose (5 %)-glycérol (10 %) dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique portant sur le traitement curatif endoscopique des lésions néoplasiques épithéliales précoces du tube digestif. *Ann Pharm Fr.* 2014 Oct;

39. Flacke S, Moinezhadeh A, Libertino JA, Merhige J, Vogel J-M, Lyall K, et al. Endovascular temporary vessel occlusion with a reverse-thermosensitive polymer for bloodless minimally invasive renal surgery. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2010 May;21(5):711–8.

40. Fernández-Esparrach G, Shaikh SN, Cohen A, Ryan MB, Thompson CC. Efficacy of a reverse-phase polymer as a submucosal injection solution for EMR: a comparative study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009 May;69(6):1135–9.

41. Pioche M, Ciocirlan M, Lépilliez V, Salmon D, Mais L, Guillaud O, et al. High-pressure jet injection of viscous solutions for endoscopic submucosal dissection: a study on ex vivo pig stomachs. *Surg Endosc.* 2014 May;28(5):1742–7.

42. Berr F, Ponchon T, Neureiter D, Kiesslich T, Haringsma J, Kaehler GF, et al. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: learning experience of skilled Western endoscopists. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2011 Oct;23(4):281–9.

43. Iacopini F, Bella A, Costamagna G, Gotoda T, Saito Y, Elisei W, et al. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curves. *Gastrointest Endosc.* 2012 Dec;76(6):1188–96.

44. Goda K, Fujishiro M, Hirasawa K, Kakushima N, Morita Y, Oda I, et al. How to teach and learn endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal neoplasm in Japan. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2012 May;24 Suppl 1:136–42.

45. Pioche M, Rivory J, Agüero-Garcete G, Guillaud O, O'Brien M, Lafon C, et al. New isolated bovine colon model dedicated to colonic ESD hands-on training: development and first evaluation. *Surg Endosc.* 2015 Jan 13;

46. Parra-Blanco A. Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2895.

47. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy.* 2010 Oct;42(10):853–8.